

В.М. Пивнюк  
 О.В. Пономарева  
 О.В. Юрченко  
 М.М. Носко  
 Т.В. Дехтярь  
 В.Ф. Чехун

Институт экспериментальной  
 патологии, онкологии  
 и радиобиологии  
 им. Р.Е. Кавецкого НАН  
 Украины, Киев, Украина

**Ключевые слова:** диффузная  
 крупноклеточная В-клеточная  
 лимфома, химиотерапия,  
 СНОР-21, доксорубицин,  
 липосомальная форма  
 доксорубицина, эффективность.

## ТЕРАПИЯ ПАЦИЕНТОВ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ЛИМФОМАМИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ЛИПОСОМАЛЬНОЙ ФОРМЫ ДОКСОРУБИЦИНА: РЕЗУЛЬТАТЫ 15-ЛЕТНЕГО НАБЛЮДЕНИЯ

**Цель:** анализ эффективности липосомальной формы доксорубицина в терапии пациентов с первичными и рецидивирующими формами диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы (ДКВКЛ). **Объект и методы:** в исследование включено 120 пациентов с ДКВКЛ, получивших от 4 до 6 курсов индукционной либо реиндукционной химиотерапии (ХТ) в режиме СНОР-21. В основной группе (60 пациентов) при проведении ХТ применяли доксорубицин в липосомальной форме, в контрольной группе (60 пациентов) — доксорубицин в свободной форме в одинаковых дозах (60 мг/м<sup>2</sup>). В основную группу вошли: первичные больные — 20; больные с рецидивами — 40, в том числе первым рецидивом — 12, вторым — 15, третьим и более рецидивами — 13. В группе контроля было 22 первичных больных и 38 с рецидивами: первым рецидивом — 15, вторым — 13, третьим и более рецидивами — 10. Эффект лечения оценивали в соответствии с критериями RECIST; оценку общей и безрецидивной выживаемости — с использованием метода Каплана — Мейера. **Результаты:** ответ на лечение первичных больных основной и контрольной групп был практически одинаковым. У больных с первым рецидивом клиническая эффективность липосомального доксорубицина составила 100,0%, доксорубицина в свободной форме — 80,0%, у 13,3% зафиксировано прогрессирование заболевания. При втором рецидиве ДКВКЛ клиническая эффективность в основной группе составила 80,0%, в контрольной — 46,2%; при третьем рецидиве — соответственно 46,2 и 20,0%. При наблюдении пациентов в течение 15 лет (с 1998 по 2013 г.) во всех подгруппах пациентов основной группы выявлена тенденция к повышению общей и безрецидивной выживаемости по сравнению с аналогичными подгруппами контроля. Наиболее выражено увеличение безрецидивной выживаемости по сравнению с контролем у пациентов основной группы с третьим и более рецидивом ДКВКЛ — в 3 раза (30,8% против 10,0% при длительности наблюдения 2 года). **Вывод:** доксорубицин в липосомальной форме превосходит препарат сравнения (доксорубицин гидрохлорид в свободной форме), при лечении резистентных и агрессивных форм злокачественных лимфом (ДКВКЛ), что позволяет повысить противоопухолевый эффект; способствует достижению более длительной ремиссии; повышает общую и особенно безрецидивную выживаемость больных, ранее многократно лечившихся.

Одним из способов повышения результативности лечения при злокачественных новообразованиях можно считать создание новых лекарственных форм известных противоопухолевых препаратов. В частности, с целью повышения эффективности и избирательности действия противоопухолевых препаратов разрабатываются методы направленного транспорта веществ в организме с помощью различных носителей. Одним из подходов для решения данной проблемы является микрокапсулирование путем соз-

дания микросфер. В результате многочисленных исследований показано, что наиболее перспективными из многофункциональных носителей противоопухолевых препаратов являются липосомы [1, 2]. Поэтому созданию липосомальных форм противоопухолевых препаратов уделяют много внимания [3, 4]. Новые лекарственные формы обладают высокой биодоступностью, что обеспечивает их лучшую эффективность *in vivo* и *in vitro* [5]. Рядом экспериментальных работ [6–8] продемонстрирована эффективность про-

тивоопухолевых препаратов, включенных в липосомы, а также существенное уменьшение выраженности проявлений общей и специфической токсичности.

Наибольшее количество исследований посвящено включенным в липосомы антрациклиновым антибиотикам, в частности доксорубину [9]. Последний (доксорубин гидрохлорид) является одним из наиболее эффективных цитостатических агентов, используемых в химиотерапии (ХТ) злокачественных новообразований в течение последних десятилетий. Препарат широко применяют в клинической практике для лечения больных со злокачественными новообразованиями лимфоидной и кроветворной ткани, эпителиальных и соединительнотканых раковых образований различной локализации. Его внедрение в клиническую практику позволило улучшить непосредственные и отдаленные результаты лечения. Препарат обладает широким спектром действия, но способен вызывать ряд побочных эффектов; дозозамещающими являются кардиотоксичность и миелосупрессия. Помимо токсических эффектов, ограничивает применение доксорубин феномен лекарственной резистентности. Начиная с 90-х годов прошлого столетия ряд публикаций посвящен клиническому применению включенного в липосомы доксорубина. Так, показано, что у больных саркомой Капоши при лечении доксорубином, инкапсулированным в липосомы, токсический эффект оказался значительно ниже, а продолжительность ремиссии увеличилась по сравнению с применением препарата в свободной форме [10]. Имеются данные, которые свидетельствуют о том, что доксорубин, инкапсулированный в липосомы, может влиять на работу р-гликопротеина, модулировать резистентность и повышать эффективность ХТ [11, 12].

Разработана и активно исследуется липосомальная лекарственная форма лизомустина, противоопухолевого препарата из группы производных нитрозо-метилмочевины, показавшего высокую степень цитотоксической активности *in vitro* [13].

Интересные результаты получены при использовании липосомального пегилированного доксорубина в лечении пациентов со злокачественными лимфомами. Так, N. Macpherson и соавторы [14] сообщают о результатах наблюдения 18 больных с агрессивными рецидивирующими неходжкинскими лимфомами (НХЛ), получавших лечение с применением липосомального пегилированного доксорубина ( $40 - 50 \text{ мг/м}^2$ ); планировали проведение 6 циклов терапии. 4 (23%) пациента достигли частичной регрессии, у 5 больных зафиксирована стабилизация процесса. Полный ответ не был достигнут ни в одном случае. 8 пациентов не завершили запланированного лечения в связи с прогрессированием процесса. Медиана выживаемости составила 34 нед, медиана времени до прогрессирования — 15,7 нед, 6-месячная общая выживаемость (ОВ) составила 50%, 12-месячная — 39%. 6-месячная выживаемость без прогрессирования составила 33%, а 12-месячная — 28%.

Фракция выброса левого желудочка перед началом терапии липосомальным пегилированным доксорубином была равна таковой после ее завершения. Авторы делают вывод, что липосомальный пегилированный доксорубин может быть препаратом выбора в паллиативной ХТ при агрессивных НХЛ. Препарат индуцирует ответ на терапию в 23% случаев, хорошо переносится и имеет минимальный риск развития кардиотоксичности. R. Martino и соавторы [15] описывают результаты лечения 33 пациентов с диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомой (ДКВКЛ), средний возраст которых составил 74 года. Больные получали следующую схему ХТ: циклофосфамид  $750 \text{ мг/м}^2$ , липосомальный пегилированный доксорубин  $30 \text{ мг/м}^2$ , винкристин 2 мг (1-й день) и преднизолон  $60 \text{ мг/м}^2$  — 1–5-й день. Проведено от 2 до 8 циклов ХТ. Достигнут общий ответ на лечение в 64% случаев, из них 49% полных ремиссий и 15% частичных. 1-летняя ОВ составила 55%, безрецидивная выживаемость (БРВ) — 45%. Среди клинически значимых проявлений токсичности зафиксирована только нейтропения, которая достигла III–IV степени у 21 (64%) пациента. Такие результаты свидетельствуют о том, что предлагаемый режим ХТ может быть альтернативой стандартной терапии (схема СНОР) для пациентов пожилого возраста.

В последние годы разработан и активно изучается непегилированный липосомальный доксорубин, который, в отличие от пегилированной формы, не индуцирует развитие ладонно-подошвенного синдрома. Следует подчеркнуть, что непегилированная форма доксорубина также имеет низкий уровень кардиотоксичности.

В настоящее время нет однозначного ответа на вопрос о механизме, модулирующем биологический эффект доксорубина, включенного в липосому.

Следует полагать, что, прежде всего, это явление связано с изменением фармакокинетики препарата при включении его в липосомы. Депонирование цитостатика с помощью липосом обеспечивает пролонгированное его действие на опухоль. За счет замедленного выхода препарата из липосом снижается его концентрация в критических органах, что может обеспечить значительное уменьшение выраженности его токсичности. Доксорубин является базовым для лечения больных раком молочной железы и раком яичника, а также применяется у пациентов со злокачественными лимфомами. Липосомальные формы доксорубина дают возможность расширить показания к его применению и повысить эффективность лечения за счет включения препарата в схемы терапии.

Целью данной работы является анализ результатов использования липосомальной формы доксорубина в терапии пациентов с первичными и рецидивирующими формами ДКВКЛ.

## ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование выполнено на материалах наблюдения 120 больных ДКВКЛ, 60 из которых составили

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

основную группу и 60 — группу контроля. Пациенты получали лечение в период с 1998 по 2004 г., наблюдение осуществляли с 1998 по 2013 г. Средний возраст больных основной группы — 52,7 года (от 33 до 76 лет), группы контроля — 49,9 года (от 28 до 71 года). В основной группе — 29 женщин и 31 мужчина, в группе контроля — 32 женщины и 28 мужчин. Частота факторов риска у пациентов основной и контрольной групп до начала лечения представлена в табл. 1.

Все пациенты получили от 4 до 6 курсов индукционной либо реиндукционной ХТ (препаратами различных производителей); во всех случаях использовали режим СНОР-21: винкристин 2 мг в 1-й день, циклофосфамид 600 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день, доксорубин в свободной форме (группа контроля) 60 мг/м<sup>2</sup> или доксорубин в липосомальной форме (основная группа) 60 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день; преднизолон 60 мг/м<sup>2</sup> в 1–5-й день.

Таблица 1

Факторы риска у пациентов основной группы и группы контроля до начала лечения

Фактор риска	Основная группа	Группа контроля
Стадия III или IV по Ann Arbor	16 (26,67%)	15 (25,00%)
Наличие 2 и более экстранодальных очагов поражения	7 (11,67%)	6 (10,00%)
Наличие В-симптомов	6 (10,00%)	6 (10,00%)
Высокий уровень лактатдегидрогеназы	12 (20,00%)	10 (16,67%)
Высокий уровень В <sub>2</sub> -микροглобулина	6 (10,00%)	5 (8,33%)
Статус по шкале ECOG ≥ 2	7 (11,67%)	5 (8,33%)
Трансформированная из низкой степени злокачественности НХЛ	2 (3,33%)	2 (3,33%)

ECOG — Eastern Cooperative Oncology Group.

Все пациенты обследованы посредством рутинных методов до начала лечения (произведены физикальное и рентгенологическое обследование — рентгенография органов грудной полости и ультрасонография органов брюшной полости, малого таза и периферических лимфатических узлов либо компьютерная томография органов грудной, брюшной полости и малого таза с внутривенным контрастированием, взяты общий и биохимический анализы крови). Стадирование выполняли по системе Ann Arbor с учетом факторов прогноза. Контроль параметров общего и биохимического анализов крови проводили еженедельно в процессе лечения, рентгенологический контроль — после каждого 3-го цикла ХТ, по ее завершении в соответствии с международными рекомендациями и национальными стандартами — на протяжении 1-го года наблюдения 1 раз в 3 мес, затем — 1 раз в 6 мес. Оценку эффективности лечения проводили в соответствии с критериями RECIST (Response evaluation criteria in solid tumor). Оценку ОВ и БРВ осуществляли с использованием статистического метода Каплана — Мейера.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Клиническую эффективность липосомальной формы доксорубина изучали в динамическом наблюдении всех больных основной группы (60 человек) в сравнении с группой контроля (60 пациентов). Непосредственные результаты лечения всех включенных в исследование пациентов представлены в табл. 2.

Следует отметить, что клиническая эффективность для основной и контрольной групп у первичных больных практически одинакова. Соотношения пациентов, у которых индуцирована полная или частичная регрессия опухоли, весьма близки. Однако у пациентов этой категории, получавших липосомальную форму доксорубина, случаев прогрессирования заболевания не отмечено, тогда как среди пациентов группы контроля у 1 (4,55%) больного зарегистрировано прогрессирование на фоне лечения.

Таблица 2

Ответ на лечение больных основной и контрольной групп

Категории больных	Ответ на лечение, %							
	Полная регрессия		Частичная регрессия		Стабилизация процесса		Прогрессирование болезни	
	Основная группа	Контрольная группа	Основная группа	Контрольная группа	Основная группа	Контрольная группа	Основная группа	Контрольная группа
Первичные больные (20/22)*	95,00	90,90	5,00	4,55	—	—	—	4,55
Первый рецидив (12/15)*	58,33	40,00	41,67	40,0	—	6,67	—	13,33
Второй рецидив (15/13)*	40,0	23,08	40,0	23,08	13,33	15,38	6,67	38,46
Третий и более рецидив (13/10)*	23,08	10,0	23,08	10,0	38,46	30,0	15,38	50,0

\*Количество больных в основной/контрольной группе.

У больных с первым рецидивом заболевания различия между основной и контрольной группой недостоверны, но более заметны: клиническая эффективность (то есть сумма долей пациентов, у которых достигнута полная и частичная регрессия) липосомального доксорубина составляет 100%, тогда как у больных, получавших доксорубин в свободной форме, клиническая эффективность достигла только 80%. В контрольной группе у 1 (6,67%) пациента ответ на лечение был в пределах параметров стабилизации, у 2 (13,33%) на фоне лечения зафиксировано прогрессирование заболевания.

Еще более заметны различия в результатах терапии пациентов со вторым рецидивом. Хотя на этом этапе лечения в обеих группах появляются случаи прогрессирования заболевания (в основной группе 1 больной — 6,67%, в группе контроля 4 — 38,6%) и практически выравнивается число больных со стабилизацией процесса (2 (13,33%) случая в основной и 3 (15,38%) случая в контрольной группах), клиническая эффективность у пациентов основной группы составила 80%, в группе контроля — лишь 46,2%.

Самая неблагоприятная категория больных — третьим и более рецидивами — также получила преимущество в клинической эффективности лечения: общий ответ в основной группе достигнут у 6 (46,16%) пациентов, тогда как в группе контроля — только у 2 (20%) больных. Стабилизация процесса в основной группе зарегистрирована у 5 (38,46%) человек, в группе контроля — у 3 (30%) лечившихся. Прогрессирование заболевания на фоне лечения зафиксировано у 5 (50%) больных группы контроля и в 2 (15,38%)

об ОВ и БРВ приведены в табл. 5. Период наблюдения составил 10 лет.

Таблица 5

## ОВ и БРВ больных с первым рецидивом ДКВКЛ

Выживаемость	Основная группа (n = 12), %	Группа контроля (n = 15), %
<b>ОВ</b>		
2 года	75,00	73,33
5 лет	50,00	46,67
10 лет	33,33	26,67
<b>БРВ</b>		
2 года	66,67	60,00
5 лет	41,67	40,00
10 лет	25,0	20,00

Следует подчеркнуть, что у больных с первым рецидивом болезни преимущественная эффективность липосомальной формы доксорубицина в сравнении со свободной более заметна по уровню БРВ на протяжении всего периода наблюдения, однако разница все же не является достоверной ( $p = 0,1$ ).

Результаты анализа выживаемости больных со вторым рецидивом приведены в табл. 6. Численность пациентов в основной группе составляет 15, контрольной — 13. Период наблюдения больных данной категории — 5 лет. Интересно отметить, что в этой неблагоприятной категории различия в показателях основной и контрольной групп становятся более заметными (8–10%), не достигая, однако, статистической достоверности ( $p = 0,1$ ).

Таблица 6

## ОВ и БРВ больных со вторым рецидивом ДКВКЛ

Выживаемость	Основная группа (n = 15), %	Группа контроля (n = 13), %
<b>ОВ</b>		
2 года	46,67	38,46
5 лет	33,33	23,08
<b>БРВ</b>		
2 года	33,33	23,08
5 лет	13,33	7,69

Последняя из анализируемых подгрупп — пациенты с третьим и более рецидивами — представлена 13 больными основной и 10 — контрольной группы. Период наблюдения — 2 года. Результаты приведены в табл. 7.

Таблица 7

## ОВ и БРВ больных с третьим и более рецидивами ДКВКЛ

Выживаемость	Основная группа (n = 13), %	Группа контроля (n = 10), %
<b>ОВ</b>		
2 года	46,15	40,0
<b>БРВ</b>		
2 года	30,77	10,0

Результаты терапии этой многократно предлеженной подгруппы демонстрируют терапевтические возможности липосомальной формы доксорубицина: применение препарата позволило получить в основной группе БРВ, почти втрое превышающую аналогичный показатель в группе контроля. Следует еще раз отметить высокую эффективность липосомального доксорубицина у больных с частым рецидивированием, ранее многократно получавших курсы химиолучевой терапии с применением различных схем ХТ (в том числе с антрациклинами) и развившейся множественной лекарственной устойчивостью.

случаях в основной группе. Обращает на себя внимание способность липосомальной формы доксорубицина воздействовать на рецидив в области лимфатических узлов, локализованных в фиброзно измененных вследствие предшествовавшего облучения тканях (у 3 (23,08%) таких больных достигнут ответ на лечение: в 1 случае — полная регрессия, в 2 — частичная). У всех больных контрольной группы с аналогичной локализацией рецидива зарегистрировано прогрессирование заболевания.

Авторами также произведена оценка динамики параметров качества жизни и активности процесса, которые перед началом терапии вошли в перечень факторов риска (табл. 3). Как видно из представленных данных, отмечено более активное влияние липосомального доксорубицина на ликвидацию В-симптомов и улучшение статуса по шкале ECOG, чем доксорубицина в свободной форме. Следует подчеркнуть, что параметры активности процесса также нормализовались у пациентов основной группы.

Таблица 3

## Оценка динамики параметров качества жизни и активности процесса до и после лечения

Параметр	Основная группа		Группа контроля	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Наличие В-симптомов	6 (10,0%)	1 (1,67%)	6 (10,0%)	2 (3,33%)
Высокий уровень лактатдегидрогеназы	12 (20,0%)	3 (5,0%)	10 (16,67%)	4 (6,67%)
Высокий уровень $\beta_2$ -микроглобулина	6 (10,0%)	2 (3,33%)	5 (8,33%)	3 (5,0%)
Статус по шкале ECOG $\geq 2$	7 (11,67%)	1 (1,67%)	5 (8,33%)	2 (3,33%)

В процессе динамического наблюдения на протяжении 15 лет проводили оценку ОВ и БРВ пациентов основной группы в сравнении с группой контроля. Данные по выживаемости в подгруппе первичных больных представлены в табл. 4.

Таблица 4

## ОВ и БРВ первичных больных в основной и контрольной группах

Выживаемость	Основная группа (n = 20), %	Группа контроля (n = 22), %
<b>ОВ</b>		
2 года	100,00	95,45
5 лет	65,00	59,09
10 лет	40,00	36,36
15 лет	35,00	31,82
<b>БРВ</b>		
2 года	85,00	81,82
5 лет	60,00	54,55
10 лет	35,00	31,82
15 лет	30,00	27,27

Как видно, в ранние сроки наблюдения (2-летний период) возникает тенденция к повышению показателей как ОВ, так и БРВ, в основной группе, которые удерживаются на протяжении всего 15-летнего срока наблюдения пациентов ( $p = 0,8$ ).

У пациентов с первым рецидивом ДКВКЛ (основная группа — 12, группа контроля — 15 пациентов) отмечают аналогичную тенденцию; данные

## ВЫВОД

Эффективность доксорубина в липосомальной форме в некоторых клинических ситуациях превосходит таковую препарата сравнения, применяемого в клинической практике доксорубина гидрохлорида в свободной форме, в том числе в случаях резистентных и агрессивных форм злокачественных лимфом, что позволяет: повысить противоопухолевый эффект; получить пролонгированный эффект, что способствует достижению более длительной ремиссии; достигнуть высокой эффективности у больных, ранее многократно лечившихся и имеющих лекарственную резистентность по типу MDR (MultiDrug Resistance Proteins).

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Грунтенко ЕВ, Николин ВП, Матвиевко НА и др. Липосомы как носители противоопухолевых препаратов при неопластических поражениях печени. Докл. АН СССР 1982; 265: 225–8.
2. Буднер ВГ, Вахрушева ТЕ, Кисилева ЕВ и др. Получение липосом с лекарственными препаратами. Хим-фарм журн 1987; (3): 347–52.
3. Raipwar P, Pandey B, Lakhera PC, Singh KP. Preparation, characterization, and *in vitro* release study of albendazole-encapsulated nanosize liposomes. Int J Nanomedicine 2010; 5: 101–8.
4. Noble CO, Guo Z, Hayes ME, et al. Characterization of highly stable liposomal and immunoliposomal formulations of vincristine and vinblastine. Cancer Chemother Pharmacol 2009; 64: 741–51.
5. Швец ВИ, Краснополянский ЮМ. Липосомы в фармацевтике. Продукты нанобиотехнологии. Провизор 2008; 3: 16–9.
6. Каледин ВИ, Ильницкая СИ. Эффективность свободных и липосомальных форм платины и антрациклиновых антибиотиков при воздействии на внутрипеченочные метастазы опухолей ГА-1 и Р-388. Вопр онкол 1996; 42 (3): 64–6.
7. Gabison A, Sulkes A, et al. Systemic administration of doxorubicin-containing liposomes in cancer patients: phase study. Eur J Cancer Clin Oncol 1989; 25: 1795–803.
8. Storm G, Nassander UK, et al. Antibody-targeted to deliver doxorubicin to ovarian cancer cells. Liposome. Conf St Petersburg New Concepts, Perspects and Clin Appl 1994; 4 (1): 641–6.
9. Дудинченко АС, Краснополянский ЮМ. Результаты экспериментальных исследований липосомальных форм антрациклинов и 5-фторурацила. Экспер онкол 1996; (2): 125–9.
10. Hengge UR, Brockmeyer NN, Vauman M, et al. Liposomal doxorubicin in AIDS-related Kapositis sarcoma. Lancet 1993; (8869): 497.
11. Kinikane H, Nishio K, Heika Y, et al. Intracellular distribution of adriamycin in multidrug resistant cancer cells. Abstr Bist Congr Jap Soe. Cancer Therapy, Osaka, 1993; 27–29.
12. Aguilur R. Modulation of multi-drug resistance in cancer cells by liposome encapsulated doxorubicin. Liposome. Conf St Petersburg New Concepts Perspect and Clin Appl 1994; (1).
13. Костян КВ, Игнатъева ЕВ, Тазина ЕВ и др. Технология получения и анализ липосомальной лекарственной формы лизомустина. Хим-фарм журн 2011; (7): 44–7.
14. Macpherson N, Belch A, Taylor M, et al. Liposomal encapsulated doxorubicin (Caelyx) in the treatment of relapsed aggressive non-Hodgkin's lymphoma: A phase II study. Leuk Lymphoma 2006; 47 (7): 1327–32.
15. Martino R, Perea G, Caballero MD, et al. Cyclophosphamide, pegylated liposomal doxorubicin (Caelyx®), vincristine and prednisone (CCOP) in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: results from a prospective phase II study Haematologica 2002; 87: 822–7.

## THERAPY OF MALIGNANT LYMPHOMA USING LIPOSOMAL DOXORUBICIN: RESULTS OF 15-YEAR FOLLOW-UP

V.M. Pivnyuk, O.V. Ponomarova, O.V. Yurchenko, M.M. Nosko, T.V. Dekhtyar, V.F. Chekhun

**Summary. Objective:** to analyze efficacy of liposomal doxorubicin in therapy of patients with primary and recurrent forms of diffuse large cell B-cell lymphoma (DLCBCL). **Object and methods:** the study included 120 patients with DLCBCL who received 4 to 6 cycles of induction or reinduction chemotherapy (CT) in the regimen CHOP-21. In the main group (60 patients) during CT was used liposomal doxorubicin, in the control group (60 patients) doxorubicin was used in free form, in the same dose (60 mg/m<sup>2</sup>). The basic group includes: primary patients — 20; patients with relapsed — 40, including a first relapse — 12, a second relapse — 15, and a third and more relapse — 13. In the control group there were 22 primary patients and 38 patients with relapses: first relapse — 15, a second relapse — 13, and a third and more relapse — 10. Effect of treatment was evaluated according to the criteria RECIST; overall and disease-free survival curves were evaluated using the Kaplan — Meier method. **Results:** the efficacy to the treatment of primary patients of base group and control group was similar. In patients with first relapse clinical efficacy of liposomal doxorubicin was mentioned in 100,0%, doxorubicin in free form — 80,0%, in 13,3% — was recorded the progression of the disease. In the second relapse DLCBCL clinical efficacy in the base group was 80,0% in the control group — 46,2%, in the third relapse — respectively 46.2% and 20,0%. Monitoring of patients over 15 years (1998 to 2013) in all subgroups of patients of base group showed a trend toward improvement in disease-free and overall survival compared with those of control subgroups. The most pronounced increase in disease-free survival compared to control patients was mentioned in main group with the third relapse DLCBCL — 3 times (30,8% versus 10,0% for the duration of two years of observation). **Conclusion:** doxorubicin liposomal form exceeds the reference drug (doxorubicin hydrochloride in free form) in the treatment of resistant and aggressive forms of malignant lymphomas DLCBCL, thus enhancing an antitumor effect, contributes to a longer remission, increases overall and especially disease-free survival of patients previously repeatedly treated.

**Key words:** diffuse large cell B-cell lymphoma, chemotherapy, CHOP-21, doxorubicin, doxorubicin liposomal form, efficacy.

## Адрес для переписки:

Пономарева О.В.  
03022, Киев, ул. Васильковская, 45  
Институт экспериментальной патологии,  
онкологии и радиобиологии  
им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины  
E-mail: pola59@rambler.ru

Получено: 14.05.2013