

Л. А. СИВАК, С. А. ЛЯЛЬКІН, М. Ю. КЛІМАНОВ, Г. О. ГУБАРЕВА,  
А. В. АСКОЛЬСЬКИЙ, Н. В. КАСАП, Н. М. МАЙДАНЕВИЧ (Київ)

### ГЕПАТОТОКСИЧНІСТЬ ЦИТОСТАТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ У ХВОРИХ НА ОНКОЛОГІЧНІ ЗАХВОРЮВАННЯ

Національний інститут раку <mklimanov@gmail.com>

*Гепатотоксичність можна спостерігати при використанні різних груп протипухлинних препаратів. Цитотоксичні препарати посідають провідне місце щодо частоти і тяжкості ураження печінки. При застосуванні поліхіміотерапії (ПХТ) розвиток гепатотоксичності обумовлений ушкодженням паренхіматозних клітин печінки з жировою дистрофією, некрозом печінкової тканини і холестазом. Вивчення механізмів розвитку, клінічного перебігу і лабораторних проявів гепатотоксичності дозволить їй запобігти або зменшити прояви ПХТ, що покращить безпосередні й віддалені результати лікування хворих на онкологічні захворювання.*

---

**Ключові слова:** онкологія, гепатотоксичність, хіміотерапія.

---

Як відомо, онкологічна захворюваність у світі стабільно збільшується на 2,6–3 % на рік, крім того, рак продовжує «молодіти». За даними ВООЗ, щороку на рак захворюють 10 млн. За даними Національного канцер-реєстру, в Україні за останні 10 років кількість хворих збільшилась на 25 %, загальна чисельність населення скоротилася на 4 млн чоловік. В Україні щороку виявляють понад 160 тис. нових випадків злоякісних новоутворень, майже 100 тис. жителів помирають від раку, при цьому 35 % померлих – особи працездатного віку. Так, у 2010 р. кожної години реєстрували понад 20 нових випадків захворювання та 10 смертей від раку. За розрахунками фахівців, до 2020 р. кількість уперше виявлених хворих на онкологічні захворювання в Україні перевищить 200 тис. на рік [56].

У сучасному лікуванні хворих на онкологічні захворювання провідне місце посідає хіміотерапія (ХТ) – метод лікування злоякісних новоутворень цитотоксичними (токсичні для клітин, що пригнічують життєдіяльність клітин) лікарськими засобами. Найбільш поширена поліхіміотерапія – ПХТ (застосування декількох препаратів), яку можна застосовувати як єдиний метод лікування або в комбінації з іншими – хірургічним і променевим. У разі комбінованого лікування хіміотерапія може передувати іншим методам або завершувати лікування.

Застосування сучасної ХТ дозволило досягти успіхів у лікуванні багатьох злоякісних новоутворень, що раніше вважали фатальними. Нині підвищення ефективності лікування досягнуто завдяки інтенсифікації режимів ХТ. Проте негативною дією ПХТ є побічні ефекти протипухлинних лікарських засобів, обумовлені низькою селективністю більшості цитостатичних препаратів, що є серйозним обмеженням у досягненні максимальної лікувальної дії. У зв'язку з цим розробка і використання в клінічній практиці лікарських засобів, що знижують токсичність цитостатичних засобів на організм без зменшення їх протипухлинного ефекту, – актуальна проблема сучасної онкології [4].

Протипухлинна терапія знищує пухлинні клітини, але одночасно ушкоджує і нормальні, що швидко діляться (кісткового мозку, слизової оболонки порожнини рота, травного каналу – ТК, волосяних фолікулів). Виникнення побічних ефектів при проведенні ХТ хворих на онкологічні захворювання пов'язане з механізмом дії протипухлинних препаратів, їх низькою вибірковістю, а також необхідністю підтримувати досить високу терапевтичну дозу. Вираженість побічних ефектів залежить від типу, загальної і сумарної дози препарату, а також тривалості ХТ [3].

Нині відомі такі побічні ефекти з боку ТК при проведенні ХТ: ураження печінки, стоматит, езофагіт, гастрит, ентероколіт, нудота, анорексія. Ураження печінки, що виникає в результаті прийому лікарських засобів, є однією з найважливіших проблем медикаментозного лікування. Враховуючи роль печінки в метаболізмі хімічних речовин, можна стверджувати, що не існує лікарських засобів, які в певних умовах не викликали б ушкодження печінки. Дані літератури щодо гепатотоксичної дії багатьох цитостатичних препаратів дозволяють дійти висновку, що медикаментозні ураження печінки – одна з найважливіших проблем клінічної медицини. Засоби протипухлинної ХТ посідають провідне місце в частоті і тяжкості гепатотоксичних ускладнень. Статистика медикаментозного гепатиту нині вивчена недостатньо, що зумовлено складністю диференціальної діагностики між захворюванням та побічними ефектами лікування. За даними різних авторів, частота медикаментозного гепатиту становить 1–28 % усіх побічних ефектів ХТ. Згідно з даними клініки Мейо (США), побічний ефект лікарських препаратів виступає як чинник жовтяниці у 2–5 % госпіталізованих хворих. За даними цих авторів, 40 % гепатиту у хворих старше 40 років і 25 % випадків фульмінантної печінкової недостатності (ФПН) обумовлені медикаментозною гепатотоксичністю. У Західній Європі гострий медикаментозний гепатит (ГМГ) становить 15–20 % фульмінантного гепатиту, в Японії – 10 %, в Росії – 5 %. В Україні співвідношення гострого вірусного гепатиту і ГМГ становить 4–6:1.

Встановлено, що у 20 % хворих на ГМГ з жовтяницею існує ризик розвитку фульмінантної форми гепатиту. Останніми роками спостерігається чітка тенденція до збільшення кількості медикаментозних ускладнень, викликаних постійним розширенням фармацевтичного ринку. Так, в Японії за 30-річний період відмічено 11-кратне збільшення медикаментозної гепатотоксичності. У європейських країнах і США гострі гепатотоксичні реакції на фармацевтичні засоби є основною причиною трансплантації печінки. У світі понад 63 тис. хімічних речовин широко використовують, з них майже 55 тис. – лікарських засобів, небезпечних для людини. Крім того, розширюється і спектр лікарських засобів, що викликають ураження печінки: в 1991 р. опубліковано відомості про 748 таких засобів, в 1992 р. – 808, до 2000 р. – приблизно 1000 і список таких лікарських препаратів постійно збільшується. Ушкодження печінки – від субклінічних форм до ФПН – описано приблизно для 1000 хімічних сполук [3, 4].

Таким чином, економічний збиток від ускладнень ХТ становить понад 136 млрд доларів на рік. Справжня частота медикаментозного гепатиту невідома у зв'язку з відсутністю широкомасштабних фармако-епідеміологічних досліджень. Разом з тим практично всі дослідники підкреслюють, що справжнє поширення медикаментозних уражень печінки оцінити дуже важко, що обумовлено, з одного боку, приховуванням лікарями побічного ефекту лікарських засобів, з другого – недостатньою обізнаністю про їх клінічні прояви.

Особливо складним завданням для лікаря є розвиток медикаментозної гепатотоксичності при проведенні ПХТ у хворих на онкологічні захворювання. Відміна лікування неможлива через небезпеку прогресування основного захворювання, а продовження небажане, зважаючи на ризик розвитку гепатиту. Крім того, багатокомпонентна терапія, що є комплексом потенційно гепатотоксичних препаратів, не дозволяє конкретизувати речовину, яка викликала патологічну реакцію. Внаслідок ураження печінки гальмуються усі її функції, особливо детоксикаційна. Цитостатичні препарати блокують функцію детоксикації й регенерації клітин, що спричинює накопичення лікарського засобу і посилення ушкоджувальної дії на печінку.

За даними літератури, найчастіше ураження печінки викликають такі цитостатичні препарати: 6-меркаптопурин, метотрексат, циклофосфан, адриаміцин та інші протипухлинні засоби. Характер патогенного впливу лікарських засобів на печінку може бути різноманітним і супроводжуватися розвитком різних патоморфологічних змін (від дистрофії печінки і холестазу до фульмінантного гепатиту). Залежно від рівня підвищення печінкових трансаміназ – аланінамінотрансферази (АлАТ), аспартатамінотрансферази (АсАТ) – і лужної фосфатази (ЛФ), автори

[1] виділяють три типи медикаментозних уражень печінки: гепатоцелюлярний (АлАТ > 2 ммоль/л, АсАТ > 5 ммоль/л, ЛФ – в межах норми), холестатичний (АлАТ – в межах норми, ЛФ > 2 ммоль/л, АсАТ < 2 ммоль/л) і змішаний (АлАТ > 2 ммоль/л, ЛФ > 2 ммоль/л, АсАТ 2–5 ммоль/л) [2].

За даними досліджень, метотрексат, азатиоприн і циклофосфамід можуть обумовлювати некроз гепатоцитів, фіброз, цироз, а в ряді випадків – первинний рак печінки. Автори виявили, що застосування цитостатичних препаратів у хворих на лейкоз може призводити до розвитку помірного склерозу деяких портальних зон і виникнення картини ідіопатичної портальної гіпертензії [67].

Лікування циклофосфаном і бусульфаном може призводити до виникнення венооклюзивної хвороби [6, 12].

Флутамід – антиандрогенний препарат, використовуваний для лікування раку передміхурової залози, може викликати як гепатит, так і холестатичну жовтяницю [21]. Застосування статевих або анаболічних стероїдних гормонів може бути причиною розширення синусоїдів печінки, пеліозу, розвитку пухлини печінки.

Прийом цитарабіну в деяких випадках призводить до розвитку холестазу. Лікування азатиоприном може ускладнитися розвитком холестазу.

Як свідчать дані літератури, цитостатичні препарати у високих дозах можуть викликати підвищення рівня трансаміназ, що у разі тривалого їх прийому може призводити до хронічного гепатиту, фіброзу печінки і портальної гіпертензії [5]. При поєднаному застосуванні лікарських засобів їх токсична дія може посилюватися (наприклад, ефекти 6-меркаптопурину посилюються доксорубіцином).

Механізм токсичного ураження печінки в період ХТ залежить від багатьох причин: механізму дії препарату, дози, схеми, комбінації з іншими лікарськими засобами, віку та статі хворого, індексу його маси тіла та супутніх хронічних захворювань. За даними авторів, існує шість основних механізмів токсичного ураження печінки: ушкодження внутрішньоклітинного гомеостазу кальцію, що супроводжується дезорганізацією актинових волокон на поверхні гепатоциту, в результаті чого порушується цілісність мембрани клітини і її лізис; руйнування актинових волокон жовчних капілярів з порушенням екскреції жовчі; ушкодження транспортної помпи з порушенням екскреції білірубину; активізація цитолітичних Т-лімфоцитів і цитокінів через цитохром Р-450; стимуляція рецепторів фактора некрозу пухлин (альфа-TNF) і FAS активує внутрішньоклітинні ферменти і апоптоз гепатоцитів; зниження функції мітохондрій призводить до порушення бета-окислення жирних кислот, формування токсичних продуктів, що мають пряму цитолітичну дію на клітини епітелію жовчних протоків [7].

Відомо, що для метаболізму лікарських засобів характерні декілька основних етапів: участь системи цитохрому Р-450, біотрансформація, кон'югація метаболітів з ендogenous молекулами, транспорт і екскреція продуктів біотрансформації.

Генетична схильність до виникнення токсичного гепатиту визначається дефектами структури або кількістю ферментів, що беруть участь в метаболізмі лікарських речовин, а це призводить до особливої їх біотрансформації в осіб з індивідуальною чутливістю. Є дані літератури про стійкий зв'язок деяких форм медикаментозного ураження печінки з певними класами людського лейкоцитарного антигену (HLA).

За даними літератури [43], генетичні дефекти, які призводять до розвитку медикаментозного гепатиту – дефіцит цитохрому Р-450 D6 (СYP2 D6) – пергексиленовий ГМГ, цитохрому Р-450 2С19 (СYP2 С19); глутатіонсинтетази (1 : 10 000) та глутатіон-S-трансферази.

Нині виділено основні морфологічні прояви медикаментозного ушкодження печінки: стеатоз, стеатогепатит, венооклюзійне захворювання.

Стеатоз – наявність великих крапель жиру в гепатоцитах. Згідно з проведеними дослідженнями, у 30 % хворих на колоректальний рак, які отримували 5-ФУ, паренхіма печінки містила великі включення жирних кислот. Проте цей вид гепатотоксичності не вплинув на проведення ХТ. В іншому дослідженні оцінювали вплив стеатозу на частоту післяопераційних ускладнень у 325 хворих, яким по-

казана резекція печінки з приводу метастазів колоректального раку. Результати показали, що частота медикаментозного гепатиту була вищою при стеатозі печінки (62 %) порівняно з групою контролю (35 %).

Стеатогепатит – вид гепатотоксичності, пов'язаний з оксидативним стресом і утворенням реактивних окислювальних субстанцій, що викликають ушкодження мітохондрії. Стеатогепатит може переходити у фіброз, цироз печінки і печінкову недостатність.

Обструкція печінкових синусів і їх дилатація (венооклюзивне захворювання) вперше була описана в 1920 р. як летальна інтоксикація в результаті вживання отруйних рослин. Патофізіологія даного ушкодження характеризується ушкодженням синусоїдальних ендотеліальних клітин, активізацією металопротеїнази й оксидативним стресом. Венооклюзивне захворювання і стеатоз створюють потужний потенціал для порушень, пов'язаних з екскрецією жовчі й розвитком запалення [33]. Під час проведення ХТ гепатотоксичність провокують не лише протипухлинні препарати, але й антибіотики, анальгезуючі засоби, антиеметики та інші препарати. Супутні захворювання, кахексія, пухлина, вірусний гепатит та інші інфекційні ускладнення, парентеральне харчування можуть впливати на ступінь гепатотоксичності. Тому необхідно проводити диференціальну діагностику між існуючим ураженням печінки і гепатотоксичністю ХТ [40].

Як відомо, печінка виконує багато метаболічних функцій, проте не існує кількісних показників токсичності медикаментозного лікування. Згідно з критеріями гепатотоксичності Національного інституту раку США, враховують рівень альбумінемії, АсАТ, АлАТ, ЛФ, білірубину, гамма-глутаміламінотрансферази. Для оцінки гепатотоксичності необхідне проведення ультразвукового дослідження (УЗД) або комп'ютерної томографії (КТ) черевної порожнини. Біопсію печінки використовують тільки для визначення стадії гострої печінкової недостатності [59].

Відомо, що клінічні прояви гепатотоксичності різні і залежать від особливостей метаболізму та імунологічних механізмів хворого. За даними авторів, гепатотоксичність ХТ не залежить від дози препарату. В схемах ХТ підбір дози ґрунтується на граничній токсичності хіміопрепарату, тому індивідуальні зміни в печінці хворого мають велике значення.

Нині дані про гепатотоксичні ефекти хіміопрепаратів нечисленні, не визначено механізмів ушкодження печінки, що зумовлює подальше їх вивчення [55].

Алкілюючі агенти: мехлоретамін, циклофосфан, іфосфамід, мелфалан, хлорамбуцил. Як відомо, мехлоретамін не має вираженої гепатотоксичності [20]. З метою підвищення чутливості пухлини до мехлоретаміну було модифіковано його хімічну структуру і створено новий препарат – циклофосфамід. У літературі є декілька повідомлень про підвищення рівня печінкових ферментів у хворих, які отримували циклофосфамід [65]. Це пов'язано, можливо, з реакцією ідіосинкразії, а не з прямою гепатотоксичністю. Система цитохром Р450 перетворює циклофосфамід в 4-гідроксициклофосфамід, який знаходиться в рівновазі з його ациклічною таутомерною формою – альдофосфамідом. У клітинах, сприйнятливих до цитолізу, неензимне розщеплення утворює фосфорамідний іприт і акролеїн. Ці два з'єднання високоцитотоксичні, є активними формами препарату. Незважаючи на те, що циклофосфан метаболізується в печінці, його можна застосовувати при підвищенні рівня ферментів і/або білірубину в сироватці крові.

За даними літератури, гепатотоксичність циклофосфаміду була пов'язана з попереднім застосуванням азатиоприну. У 3 з 4 хворих при біопсії печінки виявлено некроз гепатоцитів. У 2 циклофосфан застосовували без попереднього лікування і ураження гепатоцитів у них не виявлено. Автори припустили, що взаємодія цих двох препаратів може викликати некроз гепатоцитів.

Відомо, що мелфалан в терапевтичних дозах не викликає гепатотоксичності, бо швидко гідролізується в плазмі крові і приблизно 15 % виводиться в незміненому вигляді із сечею. У разі застосування його у високих дозах може спостерігатися тимчасове підвищення рівня печінкових ферментів [38].

Таким чином, група препаратів, що належать до алкілюючих агентів, у клінічній практиці рідко викликає гепатотоксичність і є відносно безпечними хіміо-препаратами.

Нині в клінічній онкології часто застосовують похідні нітрозосечовини (кармустин, ломустин і стрептозоцин). За даними авторів, кармустин виснажує печінкове депо глутатіону [45], внаслідок чого підвищується ризик окислювального uszkodження печінкових клітин в результаті дії ацетамінофену.

Так, кармустиніндуковані порушення печінки, що виникли в період від 6 до 127 днів після закінчення лікування, були зареєстровані у 26 % хворих [18]. Найчастіше автори відмічали помірне підвищення рівня сироваткових трансаміназ, ЛФ і/або білірубину. Проте в цьому дослідженні спостерігали поодинокі летальні випадки внаслідок печінкової недостатності. Аналогічні побічні ефекти відмічено також у хворих, які отримували ломустин [30].

За даними літератури [63], гепатотоксичність спостерігали у 15–67 % хворих з нейроендокринними пухлинами після лікування стрептозоцином. Через декілька днів або тижнів після введення препарату показники функціонального стану печінки швидко поверталися до норми.

В онкологічній практиці використовують такі антиметаболіти: цитозин, 5-ФУ, 6-меркаптопурин, азатіоприн, 6-тіогуанін, метотрексат, гемцитабін.

При внутрішньовенному введенні 5-ФУ метаболізується в тканинах до 5-флюородеоксидуридинмонофосфату, який пригнічується тимідилатсинтетазою. Препарат катаболізується в печінці дегідроцилдегідрогіназою, що призводить до утворення альфа-флюоро-бета-аланіну, аміаку, сечовини, вуглекислого газу. Як токсичність, так і протипухлинний ефект можуть потенціюватися, якщо катаболізм препарату блокується ферментом дигідроурацил дигідрогеназою. Незважаючи на те, що печінка відіграє основну роль в процесі катаболізму, при пероральному введенні 5-ФУ гепатотоксичність не спостерігається, рідко – при внутрішньовенному [9]. Проте, за даними авторів, при внутрішньоартеріальному введенні препарату за допомогою інфузійної помпи у хворих на колоректальний рак з метастазами в печінку відмічена виражена гепатотоксичність [29]. Автори виділяють два основні моменти гепатотоксичності: безпосереднє uszkodження гепатоциту і поява стриктури усередині позапечінкових проток з підвищенням рівня трансаміназ, ЛФ і загального білірубину [16]. У цьому дослідженні вони виявили пряму залежність гепатотоксичності від дози препарату і терміну його введення. За даними авторів, після припинення ХТ прояви гепатиту зменшувалися, але розвиток вторинного склерозуючого холангіту був незворотним [57]. Автори відмічають два варіанти склерозу печінки: дифузний і дифузний з невеликими сегментами складної стриктури, зазвичай в найближчих жовчних протоках [50]. Таким чином, внутрішньоартеріальне введення 5-ФУ проявляє більшу гепатотоксичність порівняно з внутрішньовенним [41].

Застосування аналога фолієвої кислоти – метотрексату у складі комбінованої ХТ поширено при лікуванні раку грудної залози, голови і шиї, трофобластичної хвороби, гострого лімфобластного лейкозу, лімфоми Ходжкіна тощо. При лікуванні остеогенної саркоми застосовують метотрексат у високих дозах. Відомо, що цей препарат інгібує активність дигідрофолатредуктази, що бере участь у відновленні дигідрофолієвої кислоти в тетрагідрофолієву (переносник вуглецевих фрагментів, необхідних для синтезу пуринових нуклеотидів та їх похідних). Крім того, метотрексат гальмує синтез, репарацію ДНК і клітинний мітоз. У високих дозах він частково метаболізується в печінці до 7-гідроксиметотрексату [39]. За даними авторів, використання метотрексату у дітей з гострим лейкозом в деяких випадках призводило до розвитку фіброзу і цирозу печінки [44].

За даними літератури [11], у хворих, які отримували високодозовану терапію метотрексатом, часто відмічали підвищення рівня амінотрансфераз і ЛДГ, особливо в осіб, яким призначали лікування щоденно, порівняно з тими, яким застосовували інтермітуючі схеми лікування. Ці порушення були тимчасовими і зникали впродовж 1 міс після припинення терапії. Таким чином, терапія мето-

трексатом призводить до значного підвищення рівня трансаміназ, проте воно тимчасове і у дітей не приводило до незворотних змін [69]. За даними інших авторів [25], розвиток гепатоцелюлярної карциноми внаслідок фіброзу, що індукується метотрексатом, відмічено лише у двох випадках.

Аналог нуклеозиду – гемцитабін [10] викликає тимчасове підвищення рівня трансаміназ, що не має клінічного значення і не потребує модифікації дози.

Антрацикліновий антибіотик доксорубіцин, механізм дії якого полягає у взаємодії з ДНК та пригніченні синтезу нуклеїнових кислот [23], повністю метаболізується в печінці [45]. За результатами дослідження [8], серед хворих з порушеною функцією печінки, які отримували доксорубіцин, у 8 виявили тяжку панцитопенію та мукозит. Ці дані дозволили рекомендувати зниження дози доксорубіцину у хворих із зміненою функцією печінки. У 6 хворих з гострим лімфобластним лейкозом, які отримували вінкристин, преднізолон і доксорубіцин, спостерігали підвищення вмісту АлАТ, АсАТ і білірубину з перифокальним набряком і стеатозом [8], що вважали ідіосинкратичною реакцією. За даними літератури, мітоксантрон має меншу токсичність порівняно з іншими протипухлинними антибіотиками [66]: у разі лікування хворих на лейкоз може виникати тимчасове підвищення рівня АлАТ, АсАТ [52]. Механізм цитотоксичної дії блеоміцину пов'язаний із здатністю викликати фрагментацію молекули ДНК. Враховуючи низьку мієлосупресію, блеоміцин часто застосовують в комбінації з іншими хімотерапевтичними препаратами при лікуванні лімфоми, раку яєчок, плоскоклітинної карциноми. Більшість клінічних досліджень показало низьку токсичність блеоміцину. Клінічне дослідження понад 1000 хворих, які отримували блеоміцин, не виявило гепатотоксичності [13].

Мітоміцин селективно інгібує синтез дезоксирибонуклеїнової кислоти. Метаболізм препарату вивчено недостатньо, проте у високих концентраціях знайдено в жовчі. Оскільки швидкий кліренс не можна пояснити виведенням із сечею, було припущено, що мітоміцин виводиться із сироватки шляхом метаболізму [17]. У дослідженнях, присвячених порушенню функції печінки, не розкривається клінічна картина токсичності мітоміцину [62].

За даними досліджень, встановлено, що вінкристин з організму хворого виводиться переважно печінкою, але рідко спричинює гепатотоксичність. Препарат був гепатотоксичним у поєднанні з променевою терапією [22]. Зазначено, що підвищення рівня ЛФ свідчило про уповільнене виведення вінкристину з організму, і це може бути причиною нейротоксичності [19].

Широко застосовувані в клінічній онкології паклітаксел (Таксол®) і доцетаксел (Таксотер®) виводяться печінкою. Результати клінічного дослідження показали, що у 4–17 % хворих, яким вводили паклітаксел у дозі < 190 мг/м<sup>2</sup>, та у 16–37 % хворих, які отримували препарат у дозі > 190 мг/м<sup>2</sup>, спостерігалось підвищення показників функціонування печінки порівняно з нормою. Так, підвищення рівня білірубину виявлено у 8 %, ЛФ – у 23 %, трансаміназ – у 33 % [32].

За даними літератури [34], препарат етопозид, інгібітор топоізомерази II, в стандартних дозах зазвичай не викликає гепатотоксичності. Проте в результаті клінічного дослідження [68] виявлено три випадки тяжкої гепатотоксичності у хворих після введення етопозиду в стандартних дозах. За даними інших авторів [35], у високих дозах етопозид викликав гіпербілірубінемію, підвищення рівня амінотрансфераз і ЛФ через 3 тиж після його введення. Показники активності печінкових трансаміназ в обстежених нормалізувався через 12 тиж після закінчення лікування [54].

Нині застосовують два інгібітори топоізомерази I: іринотекан і топотекан. Активний метаболіт іринотекану SN-38 виводиться печінкою за допомогою реакції глюкуронідації. Є дані про підвищення рівня трансаміназ сироватки і білірубину у 25 % хворих, які отримували ПХТ з іринотеканом [14].

За даними літератури [15], цисплатин в стандартних дозах рідко виявляє гепатотоксичність. У разі призначення його у високих дозах можливе підвищення рівня АсАТ і АлАТ. Автори вважають, що гепатотоксичність цисплатину безпо-

середньо залежить від дози препарату [58]. Карбоплатин – дериват цисплатину, створений з метою отримання препарату платини з меншою токсичністю. В літературі описано лише один випадок печінкової недостатності у хворого після введення карбоплатину [31].

Описано декілька випадків судинної гепатотоксичності у хворих на меланому, які отримували курс монотерапії дакарбазином [42]. Клінічні ознаки включали гостру печінкову недостатність, шок і смерть через декілька днів після призначення препарату. Як показали результати дослідження, в патологічний процес залучено маленькі й середні вени печінки, крім того, на відміну від нетромботичної венооклюзійної хвороби, спостерігали гостру тромботичну оклюзію. Автори припускають, що таку гепатотоксичність можна зустрічати частіше, ніж прийнято вважати.

Нині в клінічній практиці широко застосовують препарати імуномодулюючої дії. Рекомбінантний альфа-інтерферон застосовують при лікуванні волосняноклітинного лейкозу, множинної мієломи, лімфоми, саркоми Капоші і мієлопроліферативних захворювань. Його використання часто супроводжується підвищенням рівня амінотрансфераз, показники яких нормалізуються відразу після закінчення лікування [36]. За даними авторів, при введенні препарату у високих дозах виникає гепатотоксичність, що зумовлює зменшення дози цитокіну [60]. Інтерлейкін-2 використовують при лікуванні раку нирки і меланоми. У багатьох хворих, яким вводять інтерлейкін-2, спостерігається підвищення рівня білірубіну сироватки крові внаслідок внутрішньопечінкового холестазу [24]. Крім того, встановлено підвищення рівня АсАТ, АлАТ, ЛФ, гіпоальбумінемія і збільшення протромбінового індексу. Інтерлейкін-2 активує клітини Купфера та індукує з'єднання лейкоцитів й тромбоцитів з печінковим синусоїдальним ендотеліумом, що спричинює синусоїдальну перфузію і гіпоксичне ушкодження печінки [49]. Нормалізація стану печінки зазвичай починається через декілька днів після закінчення курсу лікування.

У хворих на аденосаркому нирки після лікування ІЛ-2 спостерігали венооклюзійну хворобу, що проявлялось у синдромі гепатопатії – тромбоцитопенії [61]. Синдром гепатопатії–тромбоцитопенії виявлено у 5 (1,4 %) хворих з 355, які отримували курс комбінованої терапії. Синдром проявлявся через 10 тиж після лікування, тривав в середньому 12 діб і зникав у результаті підтримуючої терапії. Приблизно у 3 % хворих, які отримували вінкристин з актиноміцином Д, спостерігали збільшення печінки, підвищення рівня ензимів сироватки, гіпербілірубінемію і асцит, що провокувало розвиток синдрому, подібного до венооклюзивної хвороби [26].

Застосування комбінованої ХТ може супроводжуватися розвитком нових механізмів гепатотоксичності і в майбутньому кількість таких випадків може збільшитися. У комбінованій ХТ використовують ряд хімотерапевтичних препаратів, що мають різні механізми дії і профіль токсичності. На відміну можливого збільшення смертності від раку існує вірогідність збільшення ускладнень токсичності препаратів. Комбінування 6-меркаптопурину з доксорубіцином (адриаміцин) для лікування рефрактерних хворих на лейкоз може свідчити про це. За даними авторів [47], з кожним наступним курсом ПХТ розвивалася гіпербілірубінемія і підвищувався рівень АсАТ і ЛФ. При морфологічному дослідженні тканини печінки визначали холестази, гепатоцелюлярний некроз, лейкозний інфільтрат або жирове переродження печінки. Дослідники вважають, що внутрішньоклітинне накопичення доксорубіцину могло спровокувати гепатотоксичні властивості 6-меркаптопурину.

При лікуванні високодиференційованої гліоми з використанням BCNU і етопозиду [70] у 2 з 4 хворих розвинувся асцит, гіпербілірубінемія, тромбоцитопенія, а у 1 – асцит.

За даними літератури, проведення ад'ювантної ХТ при лікуванні раку грудної залози за схемою CMF супроводжувалося гепатотоксичністю у 3 % [28]. При біопсії печінки виявлено виражене локальне запалення. Під час вивчення впливу

схеми лікування ФАС в режимі ад'ювантної ХТ у 77 хворих виявлено порушення функції печінки [37]. Ці зміни проявлялися в перші 3 міс після початку лікування і нормалізувалися впродовж одного року. Картина холестатичного гепатиту спостерігалася у хворих, які отримували фторафур, доксорубіцин і циклофосфан. За даними А. Patakfalvi і співавт. [53], біопсію печінки можна застосовувати для виключення метастазів, а також змін, викликаних лікарськими засобами.

Результати проведеного рандомізованого дослідження 1025 хворих на рак товстої кишки, які отримували левамизол або комбінацію левамизолу і 5-ФУ, лабораторно зареєстровано гепатотоксичність у 39 % [48]. У хворих спостерігалася підвищення рівня ЛФ, трансаміназ і сироваткового білірубину. Ці зміни були безсимптомними і зникали після припинення лікування. Крім того, у цих хворих відмічено підвищення рівня раково-ембріонального антигену, а при морфологічному дослідженні – жирову дистрофію печінки. Такі порушення функції печінки і зміни на КТ і можна помилково трактувати як прогресування хвороби.

Крім того, гепатотоксичність можуть викликати й інші лікарські препарати. Так, після анестезії препаратами групи халоalkanів інтенсивна хіміотерапія може призводити до фатального некрозу печінки. При введенні алопуринолу під час ХТ для запобігання нефротоксичності також відзначали випадки гострої печінкової недостатності, імовірно, через реакцію гіперчутливості [51]. У літературі є повідомлення про гепатотоксичність алопуринолу, потенційованого тамоксифеном [64]. Декілька випадків фатального, масивного печінкового некрозу й інших ушкоджень печінки описані авторами після застосування препарату кетоконазолу. Антиеметик ондансетрон також може викликати ушкодження гепатоцитів і жовтяницю [27].

Таким чином, гепатотоксичність можна спостерігати при використанні різних груп протипухлинних препаратів. Цитотоксичні препарати посідають провідне місце в частоті і тяжкості ураження печінки. При застосуванні ПХТ розвиток гепатотоксичності обумовлений ушкодженням паренхіматозних клітин печінки з жировою дистрофією, некрозом печінкової тканини та холестазом.

Вивчення механізмів розвитку, клінічного перебігу та лабораторних проявів гепатотоксичності ПХТ дозволить їй запобігти або зменшити прояви, що покращить безпосередні та віддалені результати лікування хворих на онкологічні захворювання.

#### Список літератури

1. Бабак О. Я. Лекарственные поражения печени: вопросы теории и практики // Ліки України. – 2008. – № 2. – С. 96–99.
2. Городецкий В. М. Осложнения противоопухолевой терапии // Гематология и трансфузиология. – 1998. – № 1. – С. 11–15.
3. Ларионова В. Б., Горюжанская Э. Г., Коломейцев О. А. Гепатотоксичность лекарственных препаратов у онкологических больных // Вестн. интенсив. терапии. – 2004. – Т. 3. – С. 1–10.
4. Лопаткина Т. Н., Бурневич Э. З. Лекарственные поражения печени // Врач. – 2003. – № 12. – С. 18–20.
5. Скрипник И. Н., Невойт А. В., Ворошилова Т. А. Медикаментозный гепатит у онкогематологических больных: патогенетические механизмы и корригирующая роль урсодезоксихолевой кислоты // Хвороби печінки в практиці клініциста: Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю. – К., 2007. – С. 272–273.
6. Шерлок Ш., Дули Д. Заболевания печени и жёлчных путей / Под ред. З. Г. Апросиной, Н. А. Мухина. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002. – С. 386–423.
7. Andrade R. J., Lucena M. I., Fernandez M. C. et al. Drug-induced liver injury: an analysis of 461 incidences submitted to the Spanish registry over a 10-year period // Gastroenterology. – 2005. – Vol. 129. – P. 512–521.
8. Aviles A., Herrera J., Ramos E. et al. Hepatic injury during doxorubicin therapy // Arch. Pathol. Lab. Med. – 1984. – Vol. 108. – P. 912–913.
9. Bateman J. R., Pugh R. P., Cassidy F. R. et al. 5-Fluorouracil given once weekly: comparison of intravenous and oral administration // Cancer. – 1971. – Vol. 28. – P. 907–913.
10. Benjamin R. S., Wiernik P. H., Bachur N. R. Adriamycin chemotherapy. Efficacy, safety, and pharmacologic basis of an intermittent single high dose schedule // Cancer. – 1974. – Vol. 33. – P. 19–27.



11. *Berkowitz R. S., Goldstein D. P., Bernstein M. R.* Ten year's experience with methotrexate and folic acid as primary therapy for gestational trophoblastic disease // *Gynecol Oncol.* – 1986. – Vol. 23. – P. 111–118.
12. *Blake J. C., Sawyerr A. M., Dooley J. S.* et al. Severe hepatitis caused by cyproterone acetate // *Gut.* – 1990. – Vol. 31. – P. 56.
13. *Blum R. H., Carter S. K., Agre K.* A clinical review of bleomycin. A new antineoplastic agent // *Cancer.* – 1973. – Vol. 31. – P. 903–914.
14. *Burris H. A., Fields F. M.* Topoisomerase inhibitors // *Hematol. Oncol. Clin. North. Am.* – 1994. – Vol. 8. – P. 333–355.
15. *Cavalli F., Tschopp L., Sonntag R. W.* et al. A case of liver toxicity following cis-diammine dichloroplatinum (II) treatment // *Cancer Treat. Rep.* – 1978. – Vol. 62. – P. 2125–2126.
16. *Chang A. E., Schneider P. D., Sugarbaker P. H.* et al. A prospective randomized trial of regional versus systemic continuous 5-fluorodeoxyuridine chemotherapy in the treatment of colorectal liver metastases // *Ann. Surg.* – 1987. – Vol. 206. – P. 685–693.
17. *Crooke S. T., Bradner W. T.* Mitomycin C: a review // *Cancer Treat. Rev.* – 1976. – Vol. 3. – P. 121–139.
18. *De Vita V. T., Carbone P. P., Owens A. H.* et al. Clinical trials with 1,3-bis (2-chloroethyl)-nitrosourea, NSC-409962 // *Cancer Res.* – 1965. – Vol. 25. – P. 1876–1881.
19. *Desai Z. R., Van den Berg H. W., Bridges J. M.* et al. Can severe vincristine neurotoxicity be prevented? // *Cancer Chemother. Pharmacol.* – 1982. – Vol. 8. – P. 211–214.
20. *DeSmet V. J.* Drug induced liver disease: pathogenetic mechanisms and histopathological lesions // *Eur. J. Med.* – 1993. – Vol. 2. – P. 36–47.
21. *Dourakis S. P., Alexopoulou A. A., Hadziyannis S. J.* Fulminant hepatitis after flutamide treatment // *Hepatology.* – 1994. – Vol. 20. – P. 35.
22. *El Saghir N. S., Hawkins K. A.* Hepatotoxicity following vincristine therapy // *Cancer.* – 1984. – Vol. 54. – P. 2006–2008.
23. *Farrell G. C.* Drug – Induced Liver Disease. – New York: Churchill Livingstone, 1994. – P. 254.
24. *Fisher B., Keenan A. M., Garra B. S.* et al. Interleukin-2 induces profound reversible cholestasis: a detailed analysis in treated cancer patients // *Clin. Oncol.* – 1989. – Vol. 7. – P. 1852–1862.
25. *Fried M., Kalra J., Ilardi C.* et al. Hepatocellular carcinoma in a long term survivor of acute lymphocytic leukemia // *Cancer.* – 1987. – Vol. 60. – P. 2548–2552.
26. *Green D. M., Norkool P., Breslow N.* et al. Severe hepatic toxicity after treatment with vincristine and actinomycin D using single or divided dose schedules: a report from the national Wilms' Tumor Study // *Clin. Oncol.* – 1990. – Vol. 8. – P. 1525–1530.
27. *Heiberg J. K., Svejgaard E.* Toxic hepatitis during ketoconazole treatment // *Br. Med. J.* – 1981. – Vol. 283. – P. 825–826.
28. *Hetherington M. L., Buchanan G. R.* Elevated serum transaminase values during therapy for acute lymphoblastic leukemia correlate with prior blood transfusion // *Cancer.* – 1988. – Vol. 62. – P. 1614–1618.
29. *Hohn D., Melnick J., Stagg R.* et al. Biliary sclerosis in patients receiving hepatic arterial infusions of floxuridine // *J. Clin. Oncol.* – 1985. – Vol. 3. – P. 98–102.
30. *Hoogstraten B., Gottlieb J. A., Cadili E.* et al. CCNU (1-(2-chloroethyl)-3-cyclohexyl-1 nitrosourea, NSC-79037) in the treatment of cancer // *Cancer.* – 1973. – Vol. 32. – P. 38–43.
31. *Hruban R. H., Sternberg S. S., Meyers P.* et al. Fatal thrombocytopenia and liver failure associated with carboplatin therapy // *Cancer Invest.* – 1991. – Vol. 9. – P. 263–268.
32. *Huizing M. T., Sewberath Misser V. H., Pieters R. C.* et al. Taxanes: a new class of antitumor agents // *Cancer Invest.* – 1995. – Vol. 13. – P. 381–404.
33. *Ishak K. G., Zimmerman H. J.* Morphologic spectrums of drug-induced liver disease // *Gastroenterol. Clin. North. Am.* – 1995. – Vol. 24. – P. 759–786.
34. *Issell B. F., Crooke S. T.* Etoposide (VP-16) // *Cancer Treat. Rev.* – 1979. – Vol. 6. – P. 107–124.
35. *Johnson D. H., Greco F. A., Wolff S. N.* Etoposide induced hepatic injury: a potential complication of high-dose therapy // *Cancer Treat. Rep.* – 1983. – Vol. 67. – P. 1023–1024.
36. *Kirkwood J. M., Ernstoff M. S.* Interferons in the treatment of human cancer // *J. Clin. Oncol.* – 1986. – Vol. 4. – P. 336–352.
37. *Larroquette C. A., Hortobagyi G. N., Buzdar A. U.* et al. Subclinical hepatic toxicity during chemotherapy for breast cancer // *JAMA.* – 1986. – Vol. 256. – P. 2988–2990.
38. *Lazarus H. M., Herzig R. H., Graham Pole J.* et al. Intensive melphalan chemotherapy and cryopreserved autologous bone marrow transplantation in the treatment of refractory cancer // *J. Clin. Oncol.* – 1983. – Vol. 1. – P. 359–367.
39. *Leme P. R., Creaven P. J., Allen L. M.* et al. Kinetic model for the disposition and metabolism of moderate and high-dose methotrexate (NSC 740) in man // *Cancer Chemother. Rep.* – 1975. – Vol. 59. – P. 811–817.

40. *Maria V. A. J., Victorino R. M. M.* Development and validation of a clinical scale for the diagnosis of drug-induced hepatitis // *Hepatology*. – 1997. – Vol. 26. – P. 664–669.
41. *Martin J. K., O'Connell M. J., Wieand H. S.* et al. Intra arterial floxuridine vs systemic fluorouracil for hepatic metastases from colorectal cancer: a randomized trial // *Arch. Surg.* – 1990. – Vol. 125. – P. 1022–1027.
42. *McClay E., Lusch C. J., Mastrangelo M. J.* Allergy-induced hepatic toxicity associated with dacarbazine [letter] // *Cancer Treat. Rep.* – 1987. – Vol. 71. – P. 219–220.
43. *McDonnell M. E., Braverman L. E., Patel K. P.* et al. Drug-related hepato-toxicity // *N. Engl. J. Med.* – 2006. – Vol. 354. – P. 2191–2193.
44. *McIntosh S., Davidson D. L., O'Brien R. T.* et al. Methotrexate hepatotoxicity in children with leukemia // *J. Pediatr.* – 1977. – Vol. 90. – P. 1019–1021.
45. *Meredith M. J., Reed D. J.* Depletion in vitro of mitochondrial glutathione in rat hepatocytes and enhancement of lipid peroxidation by Adriamycin and 1,3 chloroethyl-nitrosurea (BCNU) // *Biochem. Pharmacol.* – 1983. – Vol. 32. – P. 1383–1388.
46. *Meredith M. J., Reed D. J.* Depletion in vitro of mitochondrial glutathione in rat hepatocytes and enhancement of lipid peroxidation by Adriamycin and 1,3 chloroethyl-nitrosurea (BCNU) // *Biochem. Pharmacol.* – 1983. – Vol. 32 – P. 1383–1388.
47. *Minow R. A., Stern M. H., Casey J. H.* et al. Clinicopathologic correlation of liver damage in patients treated with 6-mercaptopurine and adriamycin // *Cancer*. – 1976. – Vol. 38 – P. 1524–1528.
48. *Moertel C. G., Fleming T. R., McDonald J. S.* et al. Hepatic toxicity associated with fluorouracil plus levamisole adjuvant therapy // *J. Clin. Oncol.* – 1993 – Vol. 11. – P. 2386–2390.
49. *Nakagawa K., Miller F. N., Simds D. E.* et al. Mechanisms of interleukin-2 induced hepatic toxicity // *Cancer Res.* – 1996. – Vol. 56 – P. 507–510.
50. *Niederhuber J. E., Grochow L. B.* Status of infusion chemotherapy for the treatment of liver metastases // *Princ. Pract. Oncol. Updates*. – 1989. – Vol. 3. – P. 1–9.
51. *Ohsawa T., Ohtsubo M.* Hepatitis associated with allopurinol // *Drug. Intell. Clin. Pharm.* – 1985. – Vol. 19. – P. 431–433.
52. *Paciucci P. A., Sklarin N. T.* Mitoxantrone and hepatic toxicity [letter] // *Ann. Intern. Med.* – 1986. – Vol. 105 – P. 805–806.
53. *Patakfalvi A., Gelencser E., Sipos J.* Drug hepatitis of cholestatic type in association with a FAC-regimen for breast cancer // *Acta Med. Hung.* – 1987. – Vol. 44 – P. 377–385.
54. *Perry M. C., Moertel C. G., Schutt A. J.* et al. Phase II studies of dianhydrogalactitol and VP-213 // *Cancer Treat. Rep.* – 1976. – Vol. 60 – P. 1247–1250.
55. *Perry M. C.* Chemotherapeutic agents and hepatotoxicity // *Semin. Oncol.* – 1992. – Vol. 19. – P. 551–565.
56. *Peto R.* The causes of cancer // *Eur. J. of Cancer*. – 1999. – Vol. 35 (Suppl. 4). – P. 25.
57. *Pettavel J., Gardiol D., Bergier N.* et al. Fatal liver cirrhosis associated with long term arterial infusion of floxuridine // *Lancet*. – 1986. – P. 1162–1163.
58. *Pollera C. F., Ameglio F., Nardi M.* et al. Cisplatin-induced hepatic toxicity [letter] // *J. Clin. Oncol.* – 1987. – Vol. 5 – P. 318–319.
59. *Pratt D. S., Kaplan M. M.* Evaluation of abnormal liver enzyme results in asymptomatic patients // *N. Engl. J. Med.* – 2000. – Vol. 342. – P. 1266–1271.
60. *Quesada J. R., Talpaz M., Rios A.* et al. Clinical toxicity of interferons in cancer patients // *J. Clin. Oncol.* – 1986. – Vol. 4. – P. 234–243.
61. *Raine J., Bowman A., Wallendszus K.* et al. Hepatopathythrombocytopenia syndrome: a complication of dactinomycin therapy for Wilms' tumor. A report from the United Kingdom Children's Cancer Study Group // *J. Clin. Oncol.* – 1991. – Vol. 9 – P. 268–273.
62. *Robert J., Barbier P., Manaster J.* et al. Hepatotoxicity of cytostatic drugs evaluated by liver function tests and appearance of jaundice // *Digestion*. – 1968. – Vol. 1. – P. 229–232.
63. *Schein P. S., O'Connell M. J., Blom J.* et al. Clinical antitumor activity and toxicity of streptozotocin (NSC-85998) // *Cancer*. – 1974. – Vol. 34. – P. 993–1000.
64. *Shah K. A., Levin J., Rosen N.* et al. Allopurinol hepatotoxicity potentiated by tamoxifen // *NY State J. Med.* – 1982. – P. 1745–1746.
65. *Shaunak S., Munro J. M., Weinbren K.* et al. Cyclophosphamide induced liver necrosis: a possible interaction with azathioprine // *Q. J. Med. New. Series*. – 1988. – Vol. 252 – P. 309–317.
66. *Shenkenberg T. D., Von Hoff D. D.* Mitoxantrone: a new anticancer drug with significant clinical activity // *Ann. Intern. Med.* – 1986. – Vol. 105. – P. 67–81.
67. *Shepherd P., Harrison D. J.* Idiopathic portal hypertension associated with cytotoxic drugs // *J. Clin. Pathol.* – 1990. – Vol. 43. – P. 206.

68. *Tran A., Housset C., Boboc B. et al.* Etoposide (VP-213) induced hepatitis. Report of three cases following standard-dose treatments // *J. Hepatol.* – 1991. – Vol. 12. – P. 36–39.
69. *Weber B. L., Tanyer G., Poplack D. G. et al.* Transient acute hepatotoxicity of high-dose methotrexate therapy during childhood // *NCI Monogr.* – 1987. – Vol. 5. – P. 207–212.
70. *Wolff S.* High-dose carmustine and high-dose etoposide: a treatment regimen resulting in enhanced hepatic toxicity // *Cancer Treat. Rep.* – 1986. – Vol. 70. – P. 1464–1465.

#### ГЕПАТОТОКСИЧНОСТЬ ЦИТОСТАТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ У БОЛЬНЫХ ОНКОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

*Л. А. Сивак, С. А. Лялькин, М. Ю. Климанов, Г. О. Губарева,  
А. В. Аскольский, Н. В. Касап, Н. Н. Майданевич (Киев)*

Гепатотоксичность можно наблюдать при использовании различных групп противоопухолевых препаратов. Цитотоксические препараты занимают ведущее место в частоте и тяжести поражения печени. При применении полихимиотерапии (ПХТ) развитие гепатотоксичности обусловлено повреждением паренхиматозных клеток печени с развитием жировой дистрофии, некроза печёночной ткани и холестаза. Изучение механизмов развития, клинического течения и лабораторных проявлений гепатотоксичности ПХТ позволит предупредить или уменьшить её проявления, что улучшит непосредственные и отдалённые результаты лечения данных больных её.

**Ключевые слова:** онкология, гепатотоксичность, химиотерапия.

#### HEPATOTOXICITY OF CYTOSTATIC DRUGS IN TREATMENT OF ONCOLOGY PATIENTS

*L. A. Syvak, S. A. Lyalkin, M. Y. Klimanov, A. A. Gubareva,  
A. V. Askolsky, N. V. Kasap, N. N. Maydanovich (Kiev)*

National institute of oncology

A hepatotoxicity can be observed at the use of different groups of antitumoral drugs. Cytotoxicity drugs have a leading place in relation to incidence and severity of liver damage. During chemotherapy the development of hepatotoxicity is caused by the damage of the liver parenchymal cells with fatty degeneration, necrosis of the liver tissue, and cholestasis. The study of the mechanisms of development, clinical course and laboratory manifestations of hepatotoxicity of chemotherapy will lead to its prevention or reduction, which will improve the immediate and long-term results of treatment of patients with cancer.

**Key words:** hepatotoxicity, oncology, chemotherapy.

УДК 616.155.194.8

Надійшла 26.11.2012

*О. НОВОСАД, І. КРЯЧОК, Т. КАДНІКОВА (Київ)*

#### ПЕРВИННА ЛІМФОМА КІСТОК

Національний інститут раку <novosad.o.ua@gmail.com>

*Наведено дані літератури про виникнення, діагностику та лікування первинної лімфоми кісток, а також клінічні випадки з медичної практики.*

**Ключові слова:** первинна лімфома кісток, остеолітичні ураження, лімфома Ходжкіна, неходжкінська злоякісна лімфома.

Первинна лімфома кісток (ПЛК, Primary Bone Lymphoma – PBL) – дуже рідкісний випадок, коли лімфома первинно починається з ураження кістки. Найчастіше лімфома уражує лімфатичні органи (лімфатичні вузли, селезінка), але може виникати і в будь-якому іншому органі (шлунок, шкіра), тому кістки не є