ОНКОГЕМАТОЛОГИЯ 3'2016 ТОМ 11 | ONCOHEMATOLOGY 3'2016 VOL. 11

Риски постметахронных злокачественных опухолей у больных лимфомой Ходжкина после лучевого, химиолучевого лечения

А.А. Даниленко, С.В. Шахтарина, В.В. Павлов

Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Научный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России; Россия, 249036, Обнинск, ул. Королева, 4

Контакты: *Светлана Васильевна Шахтарина danilenko@mrrc.obninsk.ru*

Введение. *Излечиваемость больных лимфомой Ходжкина (ЛХ) достигла к настоящему времени высокого уровня. Дальнейшего повышения выживаемости больных можно добиться и за счет уменьшения смертности от поздних осложнений, прежде всего постметахронных злокачественных опухолей. Первично-множественные злокачественные опухоли становятся проблемой всей онкологии, в том числе и при ЛХ.*

Материалы и методы. *В исследование включено 2137 первичных больных ЛХ I, II, IIIs IV (наддиафрагмальное поражение) стадий, получивших лечение в Медицинском радиологическом научном центре в период с 1968 по 2013 гг. Диагноз ЛХ верифицирован морфологически. Возраст больных ко времени начала лечения ЛХ – от 13 до 69 лет, в возрасте до 30 лет находилось 1609 (75,3 %) больных. Женщин было 1412 (66 %), мужчин – 725 (34 %).*

Основным условием включения в исследование больных явился объем облучения, ограниченный лимфатическими областями выше диафрагмы, селезенкой.

В зависимости от метода и периода лечения больные разделены на 3 группы. Первую группу составили 363 пациента, получивших лечение в период с 1968 по 1977 г. – самостоятельную лучевую терапию (ЛТ) по радикальной программе: облучение лимфатических коллекторов выше диафрагмы и селезенки (при отсутствии спленэктомии) с подведением суммарной очаговой дозы (СОД) 40 Гр. Вторая группа – 1426 больных, получивших в период с 1978 по 1998 г. химиолучевое лечение. Химиотерапию проводили по схемам COPP, CVPP. Объем ЛТ и СОД были идентичны таковым при самостоятельной ЛТ по радикальной программе. 3-я группа – 348 пациентов, получивших химиолучевое лечение в 1999–2013 гг.: химиотерапия по схемам 1-й линии и ЛТ очагов поражения и смежных областей с подведением уменьшенных (20–30 Гр) СОД облучения.

Применяли многопольный вариант ЛТ.

Для расчета заболеваемости постметахронными злокачественными новообразованиями подсчитывали количество человеко-лет наблюдения пациентов после лечения ЛХ в соответствующих возрастных 5-летних интервалах и в зависимости от пола. Сведения о заболеваемости злокачественными новообразованиями популяции России получены из журнала «Вестник Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина РАМН». Ожидаемая заболеваемость постметахронными опухолями больных ЛХ рассчитана в каждой возрастной группе в зависимости от пола. Относительный риск (ОР) развития постметахронных злокачественных опухолей у больных ЛХ определяли отношением наблюдаемой заболеваемости к ожидаемой. 95 % доверительный интервал (ДИ) рассчитан по методу J. Vandenbroucke.

Результаты*. Продолжительность наблюдения за больными ЛХ после окончания лечения: 1-я группа – от 6 мес до 36 лет (медиана – 18 лет), 2-я группа – от 7 мес до 28 лет (медиана – 14 лет), 3-я группа – от 1 года до 17 лет (медиана – 7 лет). Количество человеко-лет наблюдения: 1-я группа – 5562, 2-я группа – 13 387, 3-я группа – 1906.*

Постметахронные злокачественные новообразования выявлены у 87 (4,1 %) из 2137 пациентов: в 1-й группе у 27 (7,4 %) из 363, во 2-й группе – у 53 (3,7 %) из 1426, в 3-й группе – у 7 (2 %) из 348.

По 1 постметахронной злокачественной опухоли зарегистрировано у 81 больного, по 2 – у 5, 3 опухоли, возникшие последовательно, – у 1 больного. Общее количество постметахронных злокачественных опухолей составило 94 (33 – после лучевой, 61 – после химиолучевой терапии), из которых солидных было 90 (95,7 %), гемобластозов – 4 (4,3 %).

Сроки выявления опухолей после окончания терапии ЛХ варьировали от 1 до 31 года.

В подвергшихся облучению зонах находились опухоли верхних дыхательных путей (3 случая), щитовидной железы (11 случаев), слюнной железы (2 случая), мягких тканей передней грудной стенки (2 случая), кожи (2 случая), всего 20 (21,3 %) из 94 злокачественных новообразований.

В связи с небольшим периодом наблюдения больных, получивших химиолучевое лечение с применением уменьшенных СОД облучения (3-я группа), ОР постметахронных злокачественных опухолей рассчитан только для больных 1-й и 2-й групп (1789 пациентов, 18 949 человеко-лет наблюдения).

При применении лучевой или химиолучевой терапии с СОД облучения 40 Гр ОР постметахронных злокачественных опухолей составил 2,84 (95 % ДИ 1,85–2,98); для женщин – 3,01 (95 % ДИ 1,9–3,12), для мужчин – 2,45 (95 % ДИ 1,23–2,91).

После самостоятельной ЛТ относительный риск постметахронных злокачественных опухолей у женщин составил 3,22 (95 % ДИ 2,11–4,75), после химиолучевой терапии – 2,89 (95 % ДИ 1,48–3,02); у мужчин – 2,51 (95 % ДИ 0,9–4,63) и 2,44 (95 % ДИ 1,04–2,96) соответственно.

ОР наиболее часто встречающихся постметахронных опухолей: рак молочной железы – 4,01 (95 % ДИ 2,46–5,98); рак желудка у женщин – 7,95 (95 % ДИ 3,2–14,4), рак желудка у мужчин – 4,03 (95 % ДИ 1,0–9,0); рак щитовидной железы у женщин – 7,81 (95 % ДИ 3,47–13,9).

Заключение. *Больные ЛХ представляют группу более высокого риска развития злокачественных неоплазий по сравнению с общей популяцией, нуждаются в диспансерном наблюдении в целях выявления не только рецидива ЛХ, но и постметахронных злокачественных опухолей.*

Ключевые слова: *лимфома Ходжкина, лучевая терапия, химиолучевая терапия, постметахронная злокачественная опухоль, относительный риск*

DOI: 10.17650/1818-8346-2016-11-3-20-28

Risks of postmetachronous malignancies in patients with Hodgkin lymphoma after radio- and chemotherapy

A.A. Danilenko, S.V. Shakhtarina, V.V. Pavlov

A.F. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre; 4 Korolev St., Obninsk, 249036, Russia

Introduction. *Cure rate of patients with Hodgkin lymphoma (HL) is high by present. Further survival increase can be achieved by reducing mortality from late complications primarily from postmetahronous malignancies. Primary multiple malignant tumor become a problem for all cancer, including HL.*

Materials and methods. *The study included 2137 patients with primary I, II, IIIs, IV (epiphrenic lesion) stages HL who received treatment at the Medical Radiological Research Center from 1968 to 2013 years. The diagnosis was verified morphologically. At the time of treatment start the patient age was 13–69 years, before 30 years of age were 1609 (75.3 %) patients. Women were 1412 (66 %), men – 725 (34 %). The main condition for patient inclusion was the amount of irradiation, limited lymph areas above the diaphragm and spleen. Patients were divided into 3 groups depending on method and period of treatment.*

1st group – 363 patients received treatment from 1968 to 1977 consisting of independent radiation therapy (RT) according to "radical" program – irradiation of lymphatic collectors above the diaphragm and spleen (in case without splenectomy) with 40 Gy total focal dose.

2nd group – 1426 patients received treatment from 1978 to 1998 consisting of radiochemotherapy. Chemotherapy (CT) was performed according to COPP, CVPP. RT volume and total focal dose were identical to those of independent RT according to "radical" program.

3rd group – 348 patients received treatment from 1999 to 2013 consisting of CT according to first-line scheme and RT of lesions and related areas with reduced total focal dose (20–30 Gy) exposure.

Multifield RT was used. To calculate the incidence of postmetachronous malignancies counted the number of patients/years of observation after HL treatment by age-appropriate five-year intervals and depending on gender. Incidence of malignant tumors in Russian population obtained from journal "Bulletin of the NN Blokhin Russian Cancer Research Center". The expected incidence of postmetachronous tumors in HL patients calculated in each age group according to gender. The relative risk of postmetachronous malignant tumors in HL patients was determined by the ratio of observed to expected incidence. 95 % confidence interval is calculated by J. Vandenbroucke method.

Results. *Follow-up duration after HL treatment was 6 months–36 years (median – 18 years) in the 1st group, 7 months–28 years (median – 14 years) in the 2nd group and 1–17 years (median – 7 years) in the 3rd group. The number of patients/years of observation was 5562 in the 1st group, 13387 – in the 2nd group and 1906 – in the 3rd group. Postmetachronous malignancies were diagnosed in 87 (4.1 %) from 2137 patients: in 27/363 (7.4 %) in the 1st group, in 53/1426 (3.7 %) – in the 2nd group and in 7/348 (2 %) – in the 3rd group. One postmetachronous malignant tumor diagnosed in 81 patients, in 5 patients – 2 tumors and in 1 patient – 3 tumors appeared consistently. Total number of postmetachronous malignancies was 94 (33 – after radiotherapy, 61 – after chemotherapy), from which solid tumors were 90 (95.7 %) and leukemia – 4 (4.3 %). Time of tumor diagnosis after HL treatment ranged from 1 to 31 years.*

In exposed to radiation areas were upper respiratory tract tumors (3 cases), thyroid tumors (11 cases), salivary gland tumors (2 cases), soft tissues tumors of anterior chest wall (2 cases), skin tumors (2 cases) – total 20 from 94 malignancies (21.3 %). The relative risk of postmetachronous malignancies calculated only for patients of the 1st and the 2nd group (1789 pts, 18,949 pts/years of observation) due to short follow-up of patients receiving chemoradiotherapy with reduced total focal doses (the 3rd group). In case of radio- and radiochemotherapy with 40 Gy total focal dose the relative risk of postmetachronous malignancies was 2.84 (95 % confidence interval (CI) 1.85–2.98); for women – 3.01 (95 % CI 1.9–3.12), for men – 2.45 (95 % CI 1.23–2.91). In women the relative risk of postmetachrinous malignancies was 3.22 (95 % CI 2.11–4.75) after independent RT and 2.89 (95 % CI 1.48–3.02) after radiochemotherapy; in man – 2.51 (95 % CI 0.9–4.63) and 2.44 (95 % CI 1.04–2.96), respectively. The relative risk common tumors: breast cancer – 4.01 (95 % CI 2.46–5.98); stomach cancer in women – 7.95 (95 % CI 3.2–14.4), stomach cancer in man – 4.03 (95 % CI 1.0–9.0); thyroid cancer in women – 7.81 (95 % CI 3.47–13.9).

Conclusion. *Patients with HL are at higher risk of developing malignant neoplasms, compared with general population. They require medical follow-up in order to identify not only HL relapse, but postmetahronous malignancies.*

Key words: *Hodgkin lymphoma, radiotherapy, radiochemotherapy, postmetachronous malignant tumor, relative risk*

Введение

В настоящее время лимфома Ходжкина (ЛХ) является потенциально излечимым заболеванием.

В связи со значительным увеличением продолжительности жизни больных ЛХ стали проявляться связанные с предшествовавшей терапией отдаленные патологические состояния, нередко приводящие излеченных от ЛХ больных к инвалидности и преждевременной смерти. К одним из самых серьезных поздних эффектов лечения относят постметахронные злокачественные опухоли (ПЗО).

По данным R.T. Hoppe (1997), кумулятивный риск смерти больных непосредственно от ЛХ в течение 25 лет после лечения составляет 24,2 %, от ПЗО – 13,5 % [1]. В некоторых исследованиях показано, что ПЗО являются ведущей причиной смерти больных ЛХ в отдаленном периоде [2]. Несмотря на наличие определенных методологических трудностей при сравнении онкологической заболеваемости, в большинстве исследований показано, что частота возникновения неоплазий у излеченных от ЛХ пациентов превышает заболеваемость злокачественными опухолями в общей популяции. Исследования как отдельных центров, так и многоцентровые с включением в анализ больших групп пациентов подтверждают, что частота таких злокачественных опухолей, как лейкемия, неходжкинские лимфомы, рак легкого, молочной железы, желудка, щитовидной железы, у пациентов, получивших лечение ЛХ, выше, чем в общей популяции [1, 3].

В настоящее время основное место в структуре постметахронных опухолей заняли солидные опухоли, появляющиеся у больных ЛХ обычно по прошествии 15 лет после лечения [4].

В России имеются лишь отдельные работы, в которых указывается частота возникновения ПЗО у больных ЛХ [5, 6], и только единичные исследования, изучающие относительный риск (ОР) их возникновения [7].

Цель исследования – оценить ОР развития ПЗО у больных ЛХ после лучевого и химиолучевого лечения с облучением лимфатических областей выше диафрагмы, селезенки в суммарной очаговой дозе (СОД) облучения 40 Гр.

Материалы и методы

В исследование включено 2137 первичных больных ЛХ I, II, IIIs, IV стадии (наддиафрагмальное поражение), получивших лечение в Медицинском радиологическом научном центре им. А.Ф. Цыба в период с 1968 по 2013 г. Диагноз ЛХ был верифицирован морфологически у всех больных. Распространенность опухолевого процесса определяли в соответствии с рекомендациями Комитета по установлению стадий ЛХ, принятыми в Ann-Arbor (1971) [8], дополненными в Cotswold (1989) [9]. Возраст больных ко времени начала лечения ЛХ составлял от 13 до 69 лет. В возрасте до 30 лет находились 1609 (75,3 %) больных. Пациентов женского пола было 1412 (66 %), мужского – 725 (34 %).

Основным условием включения в исследование явился объем опухолевого поражения и облучения, ограниченный лимфатическими областями выше диафрагмы, селезенкой. В зависимости от метода и периода лечения больные разделены на 3 группы.

Первую группу составили 363 пациента, получившие лечение в период с 1968 по 1977 г.: самостоятельную лучевую терапию (ЛТ) – облучение лимфатических коллекторов выше диафрагмы и селезенки (при отсутствии спленэктомии) с подведением СОД облучения 40 Гр. ЛТ дополняли введением винбластина у 48 % пациентов. Женщин было 250 (68,8 %), мужчин – 113 (31,2 %).

Вторую группу составили 1426 больных, получивших в период с 1978 по 1998 г. комбинированное химиолучевое лечение. Женщин было 927 (65 %), мужчин – 499 (35 %). Химиотерапию проводили по схемам COPP или CVPP. Количество циклов составляло от 1 до 6 (медиана – 4 цикла) в зависимости от распространенности опухолевого процесса и программы лечения. Объем ЛТ и СОД при химиолучевом лечении были идентичны таковым при самостоятельной ЛТ.

Третью группу составили 348 больных, получивших лечение в период с 1999 по 2013 г.: химиотерапию по схемам COPP, COPP/ABV, ABVD, BEACOPP-21 и ЛТ очагов поражения и смежных областей с подведением уменьшенных (20–30 Гр) СОД облучения. Женщин было 235 (67,5 %), мужчин – 135 (32,5 %).

ЛТ осуществляли на гамма-терапевтических аппаратах «Рокус», «Агат» с источником излучения ^{60}Co.

Применяли многопольный вариант ЛТ [10] с подведением разовой очаговой дозы 2 Гр, 5 раз в неделю. Спинной мозг в шейном отделе экранировали свинцовым блоком с 1-го дня облучения, в грудном отделе – после подведения СОД 20 Гр. Кроме того, экранировали гортань и верхушку сердца.

Ткань молочной железы могла лишь частично (внутренний квадрант) попадать в поле облучения средостения в зависимости от поперечных размеров поля облучения и конфигурации молочной железы.

Для расчета заболеваемости ПЗО подсчитывали количество человеко-лет наблюдения пациентов после лечения ЛХ в соответствующих возрастных 5-летних интервалах и в зависимости от пола.

Интервал наблюдения определялся периодом времени между датой окончания терапии больного ЛХ и получения последних сведений о пациенте. После выявления ПЗО наблюдение продолжалось в целях мониторинга вероятного появления дальнейших опухолей и определения продолжительности жизни. Сведения о заболеваемости злокачественными новообразованиями в популяции России получены из журнала «Вестник Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина РАМН» [11].

Ожидаемая заболеваемость ПЗО больных ЛХ рассчитана в каждой возрастной группе в зависимости от пола.

ОР развития ПЗО у больных ЛХ определяли отношением наблюдаемой заболеваемости к ожидаемой.

95 % доверительный интервал (ДИ) рассчитан по методу J. Vandenbroucke [12].

Результаты

Продолжительность наблюдения за больными ЛХ после окончания лечения находилась в диапазоне: 1-я группа (n = 363) – от 6 мес до 36 лет (медиана 18 лет), 2-я группа (n = 1426) – от 7 мес до 28 лет (медиана 14 лет), 3-я группа (n = 348) – от 1 года до 17 лет (медиана 7 лет). Число человеко-лет наблюдения: 1-я группа – 5562, 2-я группа – 13 387, 3-я группа – 1906.

В течение периода наблюдения ПЗО зарегистрированы у 87 (4,1 %) из 2137 пациентов.

ПЗО возникли в 1-й группе у 27 (7,4 %) пациентов., во 2-й группе – у 53 (3,7 %), в 3-й группе – у 7 (2 %) больных.

У 81 пациента зарегистрировано по 1 ПЗО, у 5 – по 2, у 1 – 3 опухоли, возникших последовательно. Общее количество ПЗО составило 94 (33 – после лучевой, 61 – после химиолучевой терапии).

Все обнаруженные злокачественные новообразования были верифицированы морфологически. Подавляющее большинство злокачественных неоплазий (90 случаев, 95,7 %) представлено солидными опухолями различного генеза (табл. 1). Гемобластозы диагностированы у 4 (4,3 %) больных: острый лейкоз – 1 случай, неходжкинская лимфома – 3 случая.

Сроки выявления ПЗО варьировали от 1 до 31 года после окончания терапии ЛХ.

В подгруппах больных, получивших химиолучевое лечение, все ПЗО возникли у пациентов, не имевших рецидивов ЛХ и не получавших в последующем какой-либо дополнительной цитостатической терапии. Среди пациентов, первичным лечением которых являлась самостоятельная ЛТ, только 4 из 27 больных с постметахронными опухолями получили химиотерапию по поводу рецидива ЛХ.

Распределение постметахронных злокачественных неоплазий в зависимости от вида терапии ЛХ представлено в табл. 2–4.

В подвергшихся облучению зонах находились опухоли верхних дыхательных путей (3 случая), щитовидной железы (11), слюнной железы (2), мягких тканей передней грудной стенки (2), кожи (2 случая), всего 20 (21,3 %) из 94 злокачественных новообразований.

Частота ПЗО у больных ЛХ, получивших в качестве первичного лечения только ЛТ (1-я группа), составила 9,0 %, в том числе среди мужчин – 6,2 %, женщин – 10,4 %, во 2-й группе (комбинированное химиолучевое лечение с применением СОД 40 Гр) – 3,8; 3,2 и 4,0 % соответственно. В 3-й группе (химиолучевое лечение с применением СОД облучения 20–30 Гр) все опухоли развились у женщин – 3,0 %.

В связи с небольшим периодом наблюдения больных 3-й группы, получивших химиолучевое лечение с применением уменьшенных СОД облучения, ОР возникновения ПЗО рассчитан только для больных 1-й и 2-й групп (n = 1789; 18 949 человеко-лет наблюдения).

ОР возникновения ПЗО для всей когорты больных ЛХ, получивших лучевое или химиолучевое лечение с использованием СОД 40 Гр, составил 2,84 (95 % ДИ 1,85–2,98); для мужчин – 2,45 (95 % ДИ 1,23–2,91), для женщин – 3,01 (95 % ДИ 1,9–3,12) (табл. 5).

После самостоятельной ЛТ ОР развития ПЗО у женщин составил 3,22 (95 % ДИ 2,11–4,75), после химиолучевой терапии – 2,89 (95 % ДИ 1,48–3,02);

Таблица 1. *Постметахронные злокачественные новообразования у больных лимфомой Ходжкина, получивших лучевое или химиолучевое лечение (n = 2137)*

Локализация	Количество опухолей	Сроки выявления, лет	Медиана, лет
Шейка матки	5	1–20	14
Тело матки	5	1–17	13
Яичник	3	3; 17; 28	
Вульва	1	21	
Молочная железа	23	1–24	15
Желудок	12	5–22	9
Толстая кишка	2	11; 26	
Сигмовидная кишка	1	17	
Прямая кишка	2	8; 9	
Поджелудочная железа	1	16	
Щитовидная железа	11	5–31	16
Лор-органы	3	1; 15; 30	
Кожа	7	8–24	20
Почка	2	8; 20	
Мочевой пузырь	2	1; 10	
Кость	2	8; 12	
Слюнная железа	2	14; 27	
Мягкие ткани	2	24; 29	
Предстательная железа	1	11	
Печень	1	20	
Плевра	1	8	
Метастазы в головной мозг из невыявленного первичного очага	1	15	
Острый лейкоз	1	7	
Неходжкинская лимфома	3	1,5; 2,0; 20	
Всего	*94*		

Таблица 2. *Постметахронные злокачественные новообразования у больных лимфомой Ходжкина, получивших самостоятельную лучевую терапию (n = 363)*

Локализация опухоли	Лучевая терапия по радикальной программе		
	Количество опухолей		Сроки выявления после лечения, лет
	Абс.	%	
Молочная железа	10	4,0*	1; 9; 12; 15; 15; 20; 21; 22; 23; 24
Шейка матки	1	0,4*	8
Яичник	1	0,4*	28
Желудок	3	0,8	9; 15; 17
Прямая кишка	1	0,3	8
Сигмовидная кишка	1	0,3	17
Толстая кишка	2	0,5	11; 26
Поджелудочная железа	1	0,3	16
Щитовидная железа	4	1,1	15; 21; 23; 31
Лор-органы	2	0,5	15; 30
Острый лейкоз	1	0,3	7
Кожа	2	0,5	21; 24
Слюнная железа	2	0,5	14; 27
Мягкие ткани	2	0,5	24; 29
Всего	*33*		

**Рассчитано от числа женщин.*

у мужчин – 2,51 (95 % ДИ 0,9–4,63) и 2,44 (95 % ДИ 1,04–2,96) соответственно (табл. 6, 7).

Во всех рассматриваемых группах больных ОР возникновения постметахронных злокачественных неоплазий превысил 1,0, составив для общей группы больных 2,84. ОР оказался наименьшим (2,44) у мужчин, получивших комбинированную химиолучевую терапию, наибольшим (3,22) – у женщин, подвергнутых самостоятельной ЛТ по радикальной программе.

ОР наиболее часто встречающихся постметахронных опухолей: рак молочной железы (РМЖ) – 4,01 (95 % ДИ 2,46–5,98); рак желудка у женщин – 7,95 (95 % ДИ 3,2–14,4), у мужчин – 4,03 (95 % ДИ 1,0–9,0); рак щитовидной железы у женщин – 7,81 (95 % ДИ 3,47–13,9) (табл. 8).

Все рассчитанные ОР указанных злокачественных опухолей оказались в пределах 95 % ДИ, за исключением риска развития рака щитовидной железы у мужчин (8,93; 95 % ДИ 0–0,44).

Постметахронные опухоли явились причиной смерти 31 (35,6 %) из 87 больных в течение периода наблюдения.

Таблица 3. *Постметахронные злокачественные новообразования у больных лимфомой Ходжкина, получивших комбинированное химиолучевое лечение с использованием суммарной очаговой дозы облучения 40 Гр (n = 1426)*

Локализация опухоли	Количество опухолей		Сроки выявления после лечения, лет
	абс.	%	
Молочная железа	11	1,18*	2; 6; 7; 11; 11; 12; 14; 17; 17; 18; 18; 19; 24
Шейка матки	4	0,43*	1; 9; 14; 20
Тело матки	4	0,43*	1; 10; 12; 14; 17
Яичник	1	0,12*	3
Влагалище	1	0,12*	21
Желудок	9	0,63	5; 8; 9; 9; 9; 10; 13; 17; 22
Прямая кишка	1	0,07	9
Щитовидная железа	6	0,4	5; 6; 12; 13; 16; 19
Почка	2	0,14	8; 20
Мочевой пузырь	2	0,14	1; 10
Предстательная железа	1	0,2**	11
Кость	2	0,14	8; 12
Лор-органы	1	0,07	1
Печень	1	0,07	20
Мезотелиома	1	0,07	8
Неходжкинская лимфома	1	0,07	20
Кожа	5	0,3	8; 10; 13; 20; 20
Метастазы в головной мозг из невыявленного первичного очага	1	0,07	15
Всего	*54*		

**Рассчитано от числа женщин; **рассчитано от числа мужчин.*

Таблица 4. *Постметахронные злокачественные новообразования у больных лимфомой Ходжкина, получивших комбинированное химиолучевое лечение с использованием суммарной очаговой дозы облучения 20–30 Гр (n = 348)*

Локализация опухоли	Количество опухолей		Сроки выявления после лечения, лет
	абс.	%	
Тело матки	1	0,42*	10
Яичник	1	0,42*	17
Молочная железа	2	0,84*	6; 17
Щитовидная железа	1	0,42*	2
Неходжкинская лимфома	2	0,84*	1,5; 2
Всего	*7*		

**Рассчитано из числа женщин.*

Таблица 5. *Относительный риск постметахронных злокачественных опухолей у больных лимфомой Ходжкина, получивших лучевое или химиолучевое лечение с использованием суммарной очаговой дозы облучения 40 Гр*

Пол	Число больных	Число человеко-лет наблюдения	Заболеваемость		Относительный риск	95 % доверительный интервал
			ожидаемая	фактическая		
Мужской	612	5917	9,37	23	2,45	1,23–2,91
Женский	1177	13032	21,20	64	3,01	1,9–3,12
Всего	*1789*	*18949*	*30,57*	*87*	*2,84*	*1,85–2,98*

Таблица 6. *Относительный риск постметахронных злокачественных опухолей у женщин, получивших лучевое или химиолучевое лечение по поводу лимфомы Ходжкина с использованием суммарной очаговой дозы облучения 40 Гр*

Метод лечения	Число больных	Число человеко-лет наблюдения	Заболеваемость		Относительный риск	95 % доверительный интервал
			ожидаемая	фактическая		
Лучевая терапия	250	3992	8,07	26	3,22	2,11–4,75
Химиолучевая терапия	927	9040	13,13	38	2,89	1,48–3,02

Таблица 7. *Относительный риск постметахронных злокачественных опухолей у мужчин, получивших лучевое или химиолучевое лечение по поводу лимфомы Ходжкина с использованием суммарной очаговой дозы облучения 40 Гр*

Лечение	Число больных	Число человеко-лет наблюдения	Заболеваемость		Относительный риск	95 % доверительный интервал
			ожидаемая	фактическая		
Лучевая терапия	113	1570	2,79	7	2,51	0,9–4,63
Химиолучевая терапия	499	4347	6,53	16	2,44	1,04–2,96

Таблица 8. *Относительные риски развития наиболее часто встречавшихся постметахронных опухолей у пациентов, получивших лучевое или химиолучевое лечение по поводу лимфомы Ходжкина с использованием суммарной очаговой дозы облучения 40 Гр*

Опухоль	Пол	Заболеваемость		Относительный риск	95 % доверительный интервал
		ожидаемая	Наблюдаемая		
Рак молочной железы	Женский	5,24	21	4,01	2,46–5,98
Рак желудка	Мужской	0,99	4	4,03	1,0–9,0
	Женский	1,01	8	7,95	3,2–14,4
Рак щитовидной железы	Женский*	1,15	9	7,81	3,47–13,9

**Величина относительного риска рака щитовидной железы у мужчин (8,93) находится вне пределов 95 % доверительного интервала (0–0,44).*

Обсуждение

В настоящее время отмечается заметное увеличение числа больных, имеющих несколько одновременно или последовательно развившихся злокачественных опухолей. В нашем исследовании в когорте 2137 больных ЛХ, получивших лечение, злокачественные опухоли были диагностированы в последующем у 87 (4,1 %). При этом у 6 пациентов возникло последовательно несколько опухолей: у 5 – по 2, у 1 – 3 опухоли. Развитие у больного 2 и более злокачественных новообразований, как известно, рассматривается как первично-множественная злокачественная опухоль (ПМЗО). Увеличение частоты ПМЗО объясняется повышением заболеваемости злокачественными опухолями, улучшением их диагностики, но прежде всего увеличением числа больных, длительно живущих после лечения первичной опухоли. Как отмечено А.В. Бойко (2002), «из-за патогенетического подхода лечение первичной опухоли устраняет последнюю как следствие, а не причину болезни, в связи с чем больные дожива-

ют до второй, третьей и последующих опухолей, а также новообразований, характерных для соответствующего возрастного периода жизни» [13].

В зависимости от сроков выявления принято различать синхронные и метахронные ПМЗО. В нашем исследовании все опухоли были метахронными. Ранее нами представлены данные о злокачественных опухолях, которые были выявлены у больных ЛХ за несколько лет до установления диагноза и лечения этого заболевания [14]. В зарубежных исследованиях частота и характер вторых злокачественных опухолей рассматриваются у больных ЛХ после лечения. Именно с лечением исследователи связывают их возникновение. Вторичные лейкозы и неходжкинские лимфомы связывают с кариолизином, увеличение частоты рака легкого – с облучением средостения, РМЖ – с облучением ее ткани. Безусловно, использование многокомпонентной цитостатической, лучевой, гормональной терапии может влиять на возникновение злокачественных новообразований.

Проведенное нами исследование показало, что у больных ЛХ после самостоятельной ЛТ и комбинированной химиолучевой терапии с объемом облучения, включавшим лимфатические коллекторы выше диафрагмы и селезенку, с медикаментозным компонентом – химиотерапией 1-й линии частота ПЗО составила 4,1 %. Этот показатель соответствует данным Сочинского регистра гемобластозов [7] и несколько выше среднеевропейского, представленного German Hodgkin's Study Group, – 3,7 % [15]. Однако сравнение показателей проблематично в связи с различной длительностью наблюдения, составом больных исследованных когорт, отличиях в методах лечения. Сопоставление частоты ПЗО в нашем исследовании с данными других российских авторов также затруднено в связи с большим диапазоном частот, сообщенных исследователями. По материалам Е.А. Деминой, постметахронные злокачественные неоплазии диагностированы у 6,7 % больных ЛХ [5], а по данным Н.В. Ильина и Ю.Н. Виноградовой – только у 2,0 % [6].

Показателем заболеваемости постметахронными опухолями является ОР их развития.

Сравнение рисков возникновения постметахронных опухолей в нашей работе показывает, что заболеваемость злокачественными новообразованиями у больных ЛХ после терапии этой опухоли выше заболеваемости опухолями в обычной популяции России приблизительно в 3 раза (ОР 2,84). Рассчитанный нами ОР возникновения ПЗО в когорте наших пациентов, как правило, меньше рисков, показанных зарубежными исследователями: 6,4 – по данным M.A. Tucker и соавт. (1988) [16] и 8,4 – по данным S.L. Hancock, R.T. Hoppe (1996) [17], и выше полученного Сочинским регистром гемобластозов – 1,315 [7]. Причинами такого различия могут быть разные критерии включения в анализ пациентов, различие в методах лечения – применение многопольного, а не мантиевидного варианта ЛТ, ограничение в нашем исследовании объема ЛТ лимфатическими областями только выше диафрагмы, а также использование химиотерапии по схеме COPP (CVPP), в то время как за рубежом применяли схемы, содержавшие мустарген.

Вопрос о причинно-следственной связи между проводимым лечением и возникновением постметахронных опухолей, несмотря на большой собранный во всем мире материал, до сих пор не имеет однозначного решения. Выводы исследователей, сравнивших риски развития злокачественных неоплазий в зависимости от лучевой, цитостатической или комбинированной химиолучевой терапии, отличаются в связи с разными уровнями заболеваемости в зависимости от возрастного состава когорт, пола, других персональных особенностей, влияния факторов окружающей среды в разных странах. Кроме того, оценка роли терапии в чистом виде не представляется возможной также потому, что наличие иммунодефицита у больных ЛХ еще до лечения этого заболевания, в свою очередь, может внести свой вклад в развитие последующих опухолей.

Имеются существенные различия ОР возникновения ПЗО, показанных разными авторами в зависимости от вида терапии. Так, по данным A.K. Ng, ОР выше у больных ЛХ, получивших комбинированное химиолучевое лечение, по сравнению с подвергнутыми только ЛТ [18], а по данным J. Franklin и соавт. (2006) – одинаков [19].

В нашей работе ОР появления постметахронных опухолей у больных ЛХ оказался несколько выше у получивших только ЛТ как мужчин (2,51), так и женщин (3,22) по сравнению с подвергнутыми химиолучевой терапии (2,44 и 2,89 соответственно).

Существенных отличий в локализациях постметахронных опухолей в группах больных после лучевого и химиолучевого лечения не наблюдалось.

Более высокий ОР постметахронных неоплазий у женщин как после самостоятельной ЛТ, так и после химиолучевой терапии обусловлен злокачественными опухолями молочной железы, щитовидной железы и органов половой системы.

По данным литературы, риск возникновения постметахронного РМЖ у больных ЛХ женщин связан прежде всего с облучением ткани молочной железы в молодом возрасте [20]. Применение химио- или химиолучевой терапии сопровождается снижением риска развития РМЖ по сравнению с самостоятельной ЛТ, что объясняют уменьшением стимуляции ткани молочной железы эстрогенами вследствие повреждения цитостатиками яичников [21, 22]. Эти же авторы показали, что частота РМЖ прямо пропорциональна площади попадающей в поле облучения молочной железы, подведенной к ней СОД и обратно пропорциональна кумулятивной дозе алкилирующих цитостатиков, применяемых при комбинированном химиолучевом лечении. По нашим данным, у больных ЛХ после лучевого или химиолучевого лечения с применением многопольного варианта облучения ОР РМЖ составил

4,01, в то время как использование методики мантиевидного облучения сопровождалось повышением частоты развития РМЖ в 19 раз [23].

Доля рака легкого (РЛ) среди ПМЗО варьирует в широких пределах – от 0,3 до 28,8 %, а частота ПМЗО у больных РЛ составляет 2,8 % [24]. Наиболее часто РЛ сочетается с опухолями головы и шеи, органов желудочно-кишечного тракта, мочеполовых органов [24].

В нашем исследовании не выявлено ни одного случая РЛ у больных, получивших лечение ЛХ. В то же время, по данным исследователей S.L. Hancock, R.T. Hoppe, ОР возникновения РЛ составил 10,3 [25]; в исследовании F. E. van Leeuwen и соавт. величина ОР РЛ после ЛТ определена как 4,1, риск повышался по мере увеличения подведенной к легкому дозы облучения [26]. При сравнении влияния методов лечения на величину ОР РЛ установлено, что химиотерапия как единственный фактор не ассоциировалась с повышением этого риска [26]. Отсутствие случаев РЛ в нашем исследовании, вероятно, связано с использованием более щадящей методики ЛТ и с тем, что доля куривших табак пациентов была крайне мала.

Как указано выше, от ПЗО в нашем исследовании умер 31 (35,6 %) из 87 пациентов. Необходимо отметить, что у большинства этих больных к моменту обращения в лечебное учреждение имела место генерализация постметахронного опухолевого процесса. Это касалось прежде всего больных карциномами желудочно-кишечного тракта. По данным M. Henry-Amar (1996), 5-летняя выживаемость больных после выявления ПЗО составляла менее 10 % при лейкемии и менее 30 % при неходжкинских лимфомах и солидных опухолях [27]. В настоящее время знание о ПМЗО, раннее выявление ПЗО, применение современных методов терапии, вероятно, позволят существенно повысить успешность лечения.

Заключение

Таким образом, больные ЛХ, получившие лучевую или комбинированную химиолучевую терапию, представляют группу более высокого риска развития постметахронных злокачественных неоплазий, чем в обычной популяции. Пациенты нуждаются в диспансерном наблюдении в целях выявления не только рецидива ЛХ, но и ПЗО.

Актуальность проблемы возникновения постметахронных злокачественных неоплазий может возрастать по мере внедрения в практику лечения больных ЛХ более эффективных и, как правило, более агрессивных режимов химиотерапии.

В то же время можно предполагать, что сокращение объема облучения и снижение СОД в современных программах химиолучевой терапии, разрабатываемых в российских и зарубежных научных центрах, будет способствовать уменьшению риска возникновения ПЗО.

Учитывая недостаточно большой срок наблюдения больных, получивших в нашей работе химиолучевую терапию с применением уменьшенных объема и СОД облучения, в настоящее время судить о каких-либо закономерностях не представляется возможным. Необходимо дальнейшее исследование, по мере продолжения которого будут возрастать размер когорты и период наблюдения этой категории больных.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Hoppe R.T. Hodgkin's disease: Second cancer after treatment Hodgkin's disease: Complications after therapy and excess mortality. Ann Oncol 1997;8(Suppl. 1):115–8.
2. Mauch P.M., Kalish L.A., Marcus K.C. et al. Long-term survival in Hodgkin's disease. Cancer J Sci Am 1995;1:3–37. PMID: 9166452.
3. Swerdlow A.J., Barber J.A., Hudson G.V. et al. Risk of second malignancy after Hodgkin's disease in a collaborative British cohort: the relation to age at treatment. J Clin Oncol 2000;18:498–509. PMID: 10653865.
4. Boivin J.F., Hutchison G.B., Zauber A.G. et al. Incidence of second cancers in patients treated for Hodgkin's disease. J Natl Cancer Inst 1995;87(10):732–41. PMID: 7563150,
5. Демина Е.А. Современная терапия первичных больных лимфомой Ходжкина. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2006. [Demina E.A. Modern therapy of patients with primary Hodgkin's lymphoma [Author's abstract of thesis ... of doctor of medicine], Moscow, 2006. (In Russ.)].
6. Ильин Н.В., Виноградова Ю.Н. Поздние осложнения терапии больных лимфомой Ходжкина. Практическая онкология 2007;8(2):96–101. [Ilyin N.V., Vinogradova Yu.N. Late therapy complications in patients with Hodgkin's lymphoma. Prakticheskaya onkologiya = Practical oncolog, 2007;8(2):96–101. (In Russ.)].
7. Данилова Н.В., Спектор М.И., Старикова Е.В. и др. Оценка риска возникновения вторых опухолей у больных лимфогранулематозом. Материалы VI ежегодной российской онкологической конференции. М., 2002. С. 147. [Danilova N.V., Spektor M.I., Starikova E.V. et al. Risk assessment of second tumors in patients with Hodgkin's disease. Proceedings of the VI Annual Russian Oncological Conference. Moscow, 2002. P. 147. (In Russ.)].
8. Carbone P.P., Kaplan H.S., Musshoff K. et al. Report of the Committee on Hodgkin's disease staging classification. Cancer Res 1971;31(11):1860–1. PMID: 5121694.
9. Lister T.A., Crowther D., Sutcliffe S.B. et al. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswold's meeting. J Clin Oncol 1989;7(11):1630–6. PMID: 2809679.
10. Байсоголов Г.Д., Хмелевская З.И. Лучевая терапия лимфогранулематоза по радикальной программе (методические рекомендации). Минздрав СССР: Академия мед наук СССР, 1972. 45 с. [Baysogolov G.D., Khmelevskaya Z.I. Radical program radiation therapy of Hodgkin's disease (guidelines). The Ministry of Health of the USSR. Academy of Sciences of the USSR, 1972. 45 p. (In Russ.)].
11. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Стандартизованные показатели заболеваемости злокачественными новообразованиями населения республик, краев и областей экономических районов России в 2004 г.

Вестник Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина РАМН 2006;17(3)(Прилож. 1):52–9. [Davydov M.I., Aksel E.M. Standardized malignant neoplasms morbidity of Russian republics, territories and regions populations in 2004. Vestnik Rossiyskogo onkologicheskogo nauchnogo tsentra im. N.N. Blokhina RAMN = Bulletin of the N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center of RAMS 2006;17(3)(Suppl 1):52–9. (In Russ.)].
12. Vandenbroucke J.P. A shortcut method for calculating the 95 per cent confidence interval of the standardized mortality ratio. Am J Epidemiol 1982;115:303–4.
13. Бойко А.В., Дарьялова С.Л., Черниченко А.В., Дрошнева И.А. Подходы к лечебной тактике у больных с первично-множественными опухолями. Материалы VI ежегодной российской онкологичкской конференции. М., 2002. С. 33. [Boyko A.V., Dar'alova S.L., Chernichenko A.V., Droshneva I.A. Approaches to the treatment in patients with primary multiple tumors. Proceedings of the VI Annual Russian Oncological Conference. Moscow, 2002. p. 33. (In Russ.)].
14. Шахтарина С.В. Лучевое, полихимиолучевое, лекарственное лечение первичных форм лимфогранулематоза I–IV стадий. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Обнинск, 1995. [Shakhtarina S.V. Radio-, chemoradio- and chemotherapy of I–IV stages primary Hodgkin lymphoma. Author's abstract of thesis ... of doctor of medicine. Obninsk, 1995. (In Russ.)].
15. Nogova L., Reineke T., Brillant C. Лимфома Ходжкина (с лимфоидным преобладанием и классическая): всесторонний анализ, проведенный German Hodgkin Study Group. J Clin Oncol (Русское издание) 2008;2(2):93–8. [Nogova L., Reineke T., Brillant C. Lymphocyte predominance and classical Hodgkin's lymphoma: a comprehensive analysis by the German Hodgkin Study Group. J Clin Oncol(Russian edition) 2008;2(2):93–8.(In Russ)]. DOI: 10.1200/JCO.2007.11.8869.
16. Tucker M.A., Coleman C.N., Cox R.S. et al. Risk of second cancers after treatment for Hodgkin's disease. N Engl J Med 1988;18:76–81. DOI: 10.1056/NEJM198801143180203.
17. Hancock S.L., Hoppe R.T. Complications of treatment and causes of mortality after Hodgkin's disease. Semin Radiat Oncol 1996;6(3):225–42. DOI: 10.1053/SRAO00600225.
18. Ng A.K., Bernardo M.P., Weller E. et al. Second malignancy after Hodgkin's disease treated with radiation therapy with or without chemotherapy: long-term risks and risk factors. Blood 2002;100(6):1989–96. DOI: 10.1182/blood-2002-02-0634.
19. Franklin J., Pluetshow A., Paus M.D. et al. Second malignancy risk associated with treatment for Hodgkin's lymphoma: meta-analysis of the randomized trials. Ann Oncol 2006;17(12):1749–60. DOI: 10.1093/annonc/mdl302.
20. Wolden S.L., Hancock S.L., Carlson R.W. et al. Management of breast cancer after Hodgkin's disease. J Clin Oncol 2000;18:765–72. PMID: 10673517.
21. Travis L.B., Hill D.A., Dores G.M. et al. Breast cancer following radiotherapy and chemotherapy among young women with Hodgkin's disease. JAMA 2003;290:465–75. DOI: 10.1001/jama.290.4.465.
22. van Leeuwen F.E., Klokman W.J., Stovall M. et al. Roles of radiation dose, chemotherapy, and hormonal factors in breast cancer following Hodgkin's disease. J Natl Cancer Inst 2003;95:971–80. PMID: 14559880.
23. Hancock S.L., Tucker M.A., Hoppe R.T. Breast cancer after treatment of Hodgkin's disease. J Natl Cancer Inst 1993;85(1):25–31. PMID: 8416252.
24. Трахтенберг А.Х., Чиссов В.И. Клиническая онкопульмонология. М.: Гэотар медиа, 2000. 600 с. [Trachtenberg A.H., Chissov V.I. Clinical oncopulmonology. Moscow: Geotar media, 2000. 600 p. (In Russ.)].
25. Hancock S.L., Hoppe R.T. Complications of treatment and causes of mortality after Hodgkin's disease. Semin Radiat Oncol 1996;6(3):225–42. DOI: 10.1053/SRAO00600225.
26. van Leeuwen F.E., Klokman W.J., Stovall M. et al. Roles of radiotherapy and smoking in lung cancer following Hodgkin's disease. J Natl Cancer Inst 1995;87:1530–7. PMID: 7563187.
27. Henry-Amar M., Joly F. Late complications after Hodgkin's disease. Ann oncol 1996;7(Suppl 4):115–26. PMID: 8836422.