

Метахронные злокачественные опухоли у больных лимфомой Ходжкина

Шахтарина С.В., Даниленко А.А., Фалалеева Н.А.
МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» МЗ РФ, Обнинск

ВВЕДЕНИЕ

Наличие у больного двух и более злокачественных новообразований рассматривается как первично–множественная злокачественная опухоль. В настоящее время отмечается заметное увеличение количества больных, имеющих несколько злокачественных опухолей, развившихся одновременно (синхронные) или последовательно (метахронные).

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определение относительных рисков развития метахронных злокачественных опухолей у больных лимфомой Ходжкина (ЛХ) после лечения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 2137 первичных больных ЛХ (I, II ст. – 2031 чел., III, IV ст. – 106 чел.), получивших лечение в периоде с 1968 по 2013 гг. Возраст больных ко времени лечения ЛХ – от 13 до 69 лет (до 40 лет – 87%). Женщин – 1412 (66,1%), мужчин – 725 (33,9%) чел. Основным условием включения в исследование больных являлся объем опухолевого поражения и облучения, ограниченный лимфатическими областями выше диафрагмы, селезенкой. В зависимости от метода и периода лечения больные разделены на 3 группы: I – 363 чел., получивших самостоятельную лучевую терапию (ЛТ) – облучение лимфатических областей выше диафрагмы, селезенки с подведением суммарной очаговой дозы (СОД) 40 Гр (1968–1977гг.). II – 1426 больных, получивших комбинированное химиолучевое лечение с применением химиотерапии (ХТ) COPP, CVPP от 1 до 6 (медиана – 4) циклов и ЛТ в объеме и СОД, идентичными таковым при самостоятельной ЛТ (1978–1998 гг.). III группа – 348 больных, получивших ХТ ABVD, BEACOPP и облучение исходно вовлеченных и смежных зон с подведением уменьшенных (20–30 Гр) СОД облучения (1999–2013 гг.). Для расчета заболеваемости метахронными злокачественными новообразованиями подсчитывали количество чел./лет наблюдения пациентов после лечения ЛХ в соответствующих возрастных интервалах и в зависимости от пола. Сведения о заболеваемости злокачественными новообразованиями населения России получены из журнала «Вестник российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина РАМН», 2010 г. Ожидаемая заболеваемость постметахронными опухолями больных ЛХ рассчитана в каждом возрастном периоде с учетом пола больных, исходя из популяционной. Относительный риск (ОР) развития метахронных злокачественных опухолей у больных ЛХ определяли отношением наблюдаемой (фактической) заболеваемости к ожидаемой. 95% доверительный интервал (ДИ) рассчитан по методу J. Vandenbroucke.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Продолжительность наблюдения больных ЛХ после окончания лечения: I группа – от 1 до 40 (медиана – 18) лет, II – от 7 мес. до 28 (медиана – 14) лет, III – от 1 до 17 (медиана – 7) лет. В течение периода наблюдения метахронные злокачественные новообразования зарегистрированы у 87 (4,1%) из 2137 человек: в I группе – у 27 (7,4%) из 363, II – у 53 (3,7%) из 1426, III – у 7 (2%) из 348 пациентов. По одной опухоли выявлено у 81, по две, возникшие последовательно – у 5, три опухоли зарегистрированы у одного пациента. Общее количество опухолей составило 94 (33 – после лучевой, 61 – химиолучевой терапии). Большинство злокачественных опухолей (95,7%) – солидные различного генеза; гемобласты диагностированы у 4 (4,3%) пациентов: острый лейкоз – 1, неходжкинская лимфома – 3 (табл. 1). В подвергшихся облучению зонах находились опухоли верхних дыхательных путей – 3, щитовидной железы – 11, слюнной железы – 2, мягких тканей передней грудной стенки – 2, кожи – 2. Всего – 20 (21,3%) из 94 новообразований.

Табл. 1. Метахронные злокачественные новообразования у больных лимфомой Ходжкина, получивших лучевое или химиолучевое лечение

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 не выявленного первичного очага	1	15	
Острый лейкоз	1	7	
Неходжкинская лимфома	3	1,5; 2,0; 20	
Всего	94		

Частота метахронных злокачественных опухолей у больных ЛХ I группы составила 9,1% (33 из 363чел.); II – 3,8% (54 из 1426 чел.); III – 2% (7 из 348 чел.). Сроки выявления метахронных опухолей после лечения ЛХ показаны на рис. 1.

Распределение пациентов в зависимости от возраста, в котором была выявлена метахронная опухоль, показано на рис. 2а, 2б.

Рис. 1. Распределение метахронных опухолей в зависимости от времени после лечения больных ЛХ

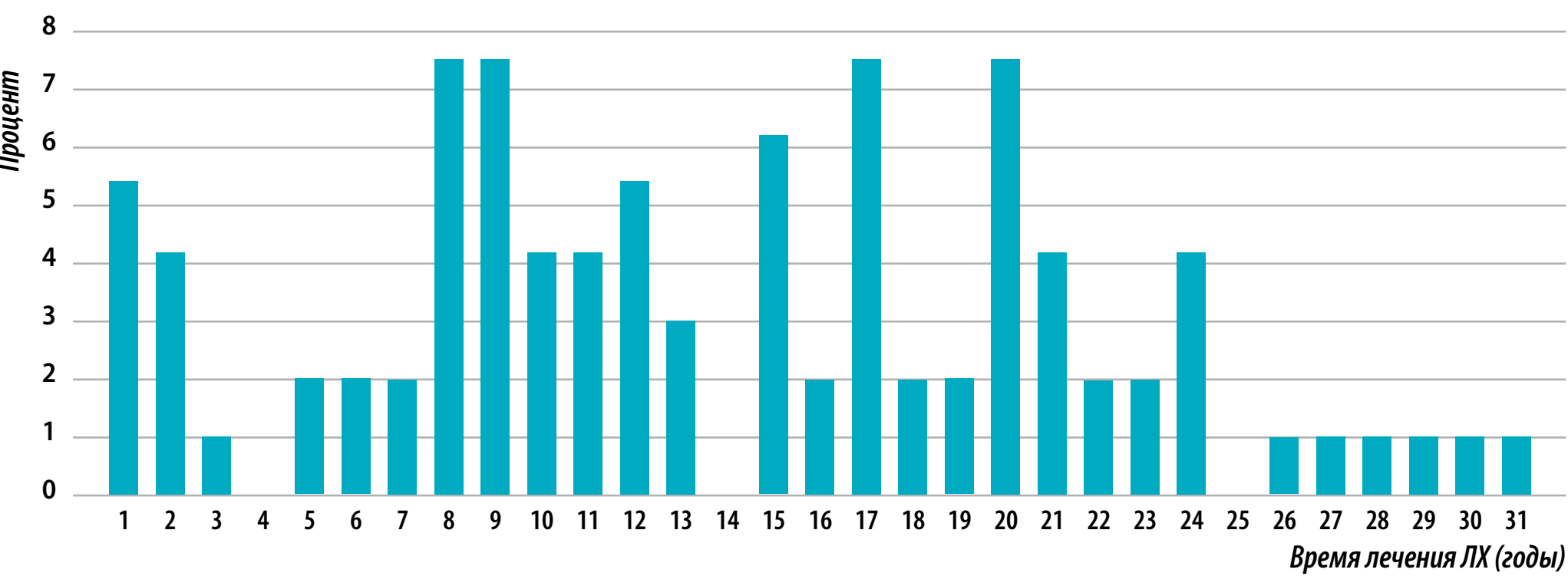
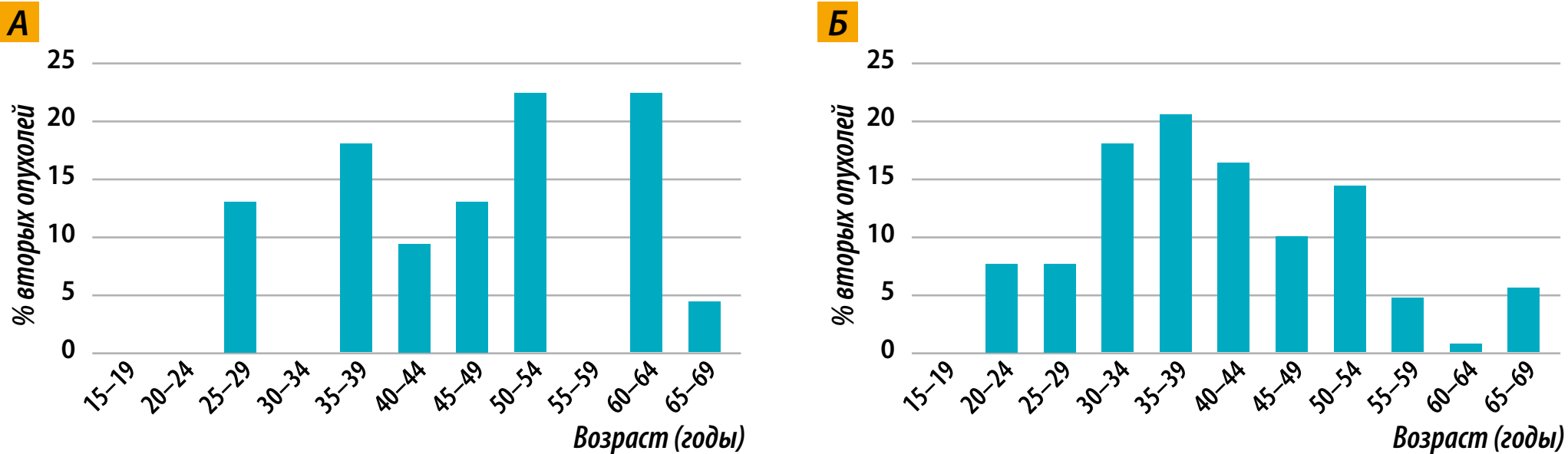


Рис. 2. Распределение метахронных опухолей у мужчин (А) и женщин (Б) в зависимости от возрастных периодов, в которых они были зарегистрированы



В связи с небольшим периодом наблюдения больных III группы, получивших химиолучевое лечение с применением уменьшенных СОД облучения, относительный риск (ОР) метахронных злокачественных опухолей рассчитан только для больных I и II групп (1789 чел., 18 949 чел./лет наблюдения). ОР метахронных злокачественных опухолей 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), женщин – 3,02 (95% ДИ: 1,9–3,12) (табл. 2).

Табл. 2. Относительные риски развития метахронных опухолей у больных лимфомой Ходжкина, получивших лучевое или химиолучевое лечение с использованием СОД 40 Гр

Терапия	Пол	Заболеваемость		Относительный риск	95% доверительный интервал
		Среднее	Медиана		
ЛТ	Муж.	2,79	7	2,51	0,9-4,63
	Жен.	8,07	26	3,22	2,11-4,75
ХТ+ЛТ	Муж.	6,58	16	2,43	1,04-2,96
	Жен.	13,13	38	2,89	1,48-3,02
ЛТ и ХТ+ЛТ	Муж	9,38	23	2,45	1,23-2,91
	ХТ+ЛТ	21,2	64	3,02	1,9-3,12
	Оба пола	30,58	87	2,84	1,85-2,98

ОР метахронных злокачественных опухолей у женщин после самостоятельной ЛТ – 3,22 (95% ДИ: 2,11–4,75), химиолучевой терапии – 2,89 (95% ДИ: 1,48–3,02); у мужчин – 2,51 (95% ДИ: 0,9–4,63) и 2,43 (95% ДИ: 1,04–2,96) соответственно. Во всех рассматриваемых группах больных ОР метахронных злокачественных неоплазий превысили 1,0, составив для общей группы 2,84. Наименьшим ОР оказался у получивших химиолучевую терапию мужчин (2,43), наибольшим (3,22) – после самостоятельной ЛТ женщин. Наиболее часто у больных ЛХ после лечения развивались опухоли щитовидной железы, молочной железы, желудка. ОР наиболее часто встречающихся метахронных опухолей: рак молочной железы – 4,01(95% ДИ: 2,46–5,98); рак желудка у женщин – 7,92 (95% ДИ: 3,2–14,4), у мужчин – 4,04 (95% ДИ: 1,0–9,0); рак щитовидной железы у женщин – 7,83 (95% ДИ: 3,47–13,9) (табл. 3).

Табл. 3. Относительные риски наиболее часто встречающихся метахронных опухолей у больных лимфомой Ходжкина, получивших лучевое, химиолучевое лечение с использованием СОД 40 Гр

Опухоль	Пол	Заболеваемость		Относительный риск	95% ДИ
		ожидаемая	фактическая		
Рак молочной железы	Жен.	5,24	21	4,01	2,46–5,98
Рак желудка	Муж.	0,99	4	4,04	1,0–9,0
	Жен.	1,01	8	7,92	3,2–14,4
Рак щитовидной железы	Жен.*	9,38	23	2,45	1,23–2,91

* величина относительного риска рака щитовидной железы у мужчин (9,09) – вне пределов 95% доверительного интервала (0–0,44).

Все относительные риски указанных злокачественных опухолей – в пределах 95% ДИ. Метахронные злокачественные опухоли явились причиной смерти 31 (35,6%) из 87 больных, что составляет 1,4% от всех (2137 чел.) включенных в исследование пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, заболеваемость метахронными злокачественными опухолями больных ЛХ после терапии этого заболевания выше заболеваемости злокачественными опухолями всей популяции России в 2,8 раза. Пациенты нуждаются в наблюдении с целью выявления не только рецидива ЛХ, но и возможных метахронных злокачественных опухолей.