

Е.В. Зубкова¹, В.В. Дворниченко^{2, 3, 4}, Т.Л. Манькова²

АНАЛИЗ ПРИЧИН ЛЕТАЛЬНОСТИ ПРИ НЕХОДЖКИНСКИХ ЛИМФОМАХ В ОТДЕЛЕНИИ ХИМИОТЕРАПИИ ОПУХОЛЕЙ ИРКУТСКОГО ОБЛАСТНОГО ОНКОЛОГИЧЕСКОГО ДИСПАНСЕРА В 2011–2013 ГГ.

¹ Педагогический институт Иркутского государственного университета (Иркутск)² Иркутский областной онкологический диспансер (Иркутск)³ Иркутский государственный медицинский университет (Иркутск)⁴ Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования (Иркутск)

Проанализированы 29 случаев смертельных исходов от неходжкинских лимфом (НХЛ) в стационаре. 89 % погибших имели запущенную стадию опухоли, морфологически агрессивный вид, а 86,2 % – изначально неблагоприятный прогноз течения заболевания. Наиболее частой причиной смерти явился сепсис (55 %). Чаще всего источником инфекции являлись пневмония (68,8 %) и желудочно-кишечный тракт (31,3 %). Частота декомпенсированного геморрагического шока среди умерших от НХЛ пациентов составила 24 %. Синдром лизиса опухоли явился причиной стационарной летальности от НХЛ в 17 % случаев.

Ключевые слова: неходжкинские лимфомы, стационарная летальность

ANALYSIS OF MORTALITY AT NON-HODGKIN LYMPHOMAS IN THE UNIT OF CANCER CHEMOTHERAPY OF IRKUTSK REGIONAL ONCOLOGIC DISPENSARY IN 2011–2013

E.V. Zubkova¹, V.V. Dvornichenko^{2, 3, 4}, T.L. Mankova²¹ Teaching Institute of Irkutsk State University, Irkutsk² Irkutsk Regional Oncologic Dispensary, Irkutsk³ Irkutsk State Medical University, Irkutsk⁴ Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education, Irkutsk

We analyzed 29 fatal cases caused by non-Hodgkin lymphomas in the hospital. 89 % of deceased had advanced malignancy, morphologically aggressive type, 86,2 % had initially unfavorable prognosis for a disease. The most common cause of death was sepsis (55 %). The most often source of infection were pneumonia (68,8 %) and gastrointestinal tract (31,3 %). The frequency of decompensated hemorrhagic shock of patients died of non-Hodgkin lymphomas was 24 %. Tumor lysis syndrome was the cause of hospital mortality of non-Hodgkin lymphomas in 17 % of cases.

Key words: non-Hodgkin lymphomas, hospital mortality

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на улучшение результатов терапии пациентов, страдающих неходжкинскими лимфомами (НХЛ), связанное с широким внедрением в клиническую практику комбинированного лечения этих опухолей, интенсификацией химиотерапевтических режимов, использованием таргетных препаратов, расширением показаний к трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, показатели смертности при этой нозологии ежегодно увеличиваются на 2–4 %. Во многом это связано с увеличением числа агрессивных форм НХЛ [2].

Причинами наступления летального исхода может быть как неблагоприятное течение самого заболевания, так и осложнения его лечения, и здесь на первый план выходит так называемая цитостатическая болезнь, проявляющаяся развитием постцитостатической панцитопении, токсического гепатита, некротической энтеропатии, а также непосредственно связанных с нею инфекционных осложнений, развитием геморрагического синдрома [3]. Кроме того, нельзя не отметить такие специфические расстройства, как синдром лизиса опухоли, синдром верхней полой вены, наличие опухолевых выпотов, которые не только ухудшают течение основного заболевания, но и зачастую являются непосредственной причиной смерти пациентов [4].

Миелосупрессия, индуцированная цитостатической терапией, считается ключевым фактором риска развития инфекции [1]. Частота развития инфекционных осложнений в период агранулоцитоза составляет более 80 % [3]. Летальность зависит от вида возбудителя и колеблется в пределах от 5 % (коагулазо-негативный стафилококк) до 40 % и более (ванкомицин-резистентный энтерококк) при бактериальных инфекциях, а при инвазивных микозах может достигать 85–100 % [3].

Геморрагический синдром может проявляться кровоточивостью различной степени выраженности и локализации. Так, кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) являются достаточно распространёнными состояниями, летальность при которых достигает 10 % [4].

Литературные данные о непосредственных причинах стационарной летальности и частоте их развития при НХЛ крайне скудны и разрозненны, а на территории Иркутской области они не оценивались ни разу. Это послужило толчком к началу данного исследования.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа выполнена на базе отделения химиотерапии опухолей и патологоанатомического отделения Иркутского областного онкологического диспансера. Нами была проанализирована первичная медицин-

ская документация: истории болезней и протоколы аутопсий пациентов с неходжкинскими лимфомами, умерших в отделении в 2011–2013 гг.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

За период с 2011 по 2013 гг. включительно в отделении химиотерапии Иркутского областного онкологического диспансера умерли 29 пациентов, страдавших различными вариантами неходжкинских лимфом: из них мужчин – 44,8 % (13 случаев), женщин – 55,2 % (16 случаев). Средний возраст умерших составил 56 лет (28–82 года). Распределение пациентов по морфологическим вариантам опухолей представлено в таблице 1.

Таблица 1
Характеристика пациентов с неходжкинскими лимфомами, умерших в отделении химиотерапии опухолей ГБУЗ ООД г. Иркутска в 2011–2013 гг. по морфологическому варианту опухоли

Вид лимфомы	Количество
Неходжкинские лимфомы первичные	23
диффузная В-крупноклеточная	17
лимфома Бёркитта	1
из клеток зоны мантии	1
маргинальная зона	2
ангиоиммуобластная Т-клеточная	1
В-клеточная, неутонченная	1
Неходжкинские лимфомы, рецидив	2
I ранний – диффузная В-крупноклеточная	1
I поздний – фолликулярная G2	1
Неходжкинские лимфомы, непрерывно-рецидивирующее течение	4
диффузная В-крупноклеточная	2
периферическая Т-клеточная, неутонченная	1
Т-крупноклеточная анапластическая ALK+	1
Всего НХЛ	29

Из проанализированных нами пациентов первичные больные составили 79,3 % (23 человека), 2 пациента (6,9 %) имели рецидив заболевания (1 человек – I ранний, 1 человек – I поздний), у 4 пациентов (13,8 %) заболевание носило непрерывно-рецидивирующий характер; 4 пациентов имели метакронный вариант первично-множественного рака, причём лимфопролиферативное заболевание было второй опухолью. Трое из них в плане комплексного и комбинированного лечения по поводу первой злокачественной опухоли получали иммуносупрессивную лучевую и/или химиотерапию, а одна пациентка страдала терминальной стадией ВИЧ-инфекции.

Определение факторов риска в соответствии с Международным прогностическим индексом (IPI/FLIPI) показало, что 25 (86,2 %) больных НХЛ изначально имели плохой прогноз заболевания. Общее состояние пациентов по шкале ECOG на момент диагностики в 27 случаях из 29 (93 %) было расценено как ECOG II и выше. 6 пациентов имели выраженный дефицит

массы тела, 11 страдали избыточным весом вплоть до ожирения III степени. У подавляющего большинства пациентов (25 человек (86 %)) отмечалась IV стадия заболевания, в 1 случае – III стадия, у 2 пациентов была установлена II стадия, у 1 пациента – I стадия. 28 человек имели мультифокальные экстранодальные поражения, из них 25 (89 %) – множественные.

5 пациентов имели сопутствующее хроническое вирусное поражение печени (ХВГ В – 2 человека, ХВГ С – 3 человека). 2 пациентов перенесли вирусный гепатит А в детстве. Одна пациентка страдала ВИЧ-инфекцией и хроническим вирусным гепатитом С в течение 14 лет (эпидемиологический номер с 1999 г., инъекционный путь заражения, 12 месяцев антиретровирусной терапии).

Наиболее часто встречающейся сопутствующей соматической патологией была артериальная гипертензия (1/3 пациентов), ишемическая болезнь сердца (в том числе перенесённый острый инфаркт миокарда – в анамнезе у 1 пациента), язвенная болезнь желудка и двенадцатипёрстной кишки, атеросклероз. Отмечены единичные случаи хронического обструктивного бронхита, пиелонефрита, остеомиелита, болезни Шагрена, варикозной болезни вен нижних конечностей, цирроза печени на фоне хронического вирусного гепатита, гематогенной тромбофилии.

28 пациентов из 29 получали химиотерапевтическое лечение. 1 пациентка в возрасте 82 лет с поражением желудка и двенадцатипёрстной кишки погибла от желудочно-кишечного кровотечения до начала специального лечения. 20 человек получали индукционную терапию, 10 из них – первый курс. 4 пациентам была назначена паллиативная «salvage»-терапия по поводу непрерывно рецидивирующего течения болезни, 2 – лечение рецидива. Двое пациентов закончили программу лечения (RCHOP-21 и RCHOP-14 № 8) и находились в ремиссии основного заболевания. Протоколы химиотерапевтического лечения представлены в таблице 2.

При попытке оценить непосредственные результаты лечения в соответствии с критериями Международной рабочей группы (1999 г.) у первичных пациентов выяснилось, что у 10 человек этого сделать невозможно по причине наступления смерти после 1-го индукционного курса. У 4 пациентов клинически отмечена положительная динамика в виде сокращения размеров пальпируемых периферических лимфоузлов, уменьшения или полного исчезновения симптомов интоксикации, однако это не было подтверждено объективными методами обследования в связи со смертью от осложнений химиотерапии. У 1 пациента констатирована частичная ремиссия, у 2 – полная ремиссия длительностью 5 и 8 месяцев. У 3 пациентов клинически отмечена отрицательная динамика. У всех пациентов с рецидивами и непрерывно рецидивирующим течением заболевания выявлено прогрессирование болезни как на I, так и на II линии полихимиотерапии.

71 % пациентов (20 случаев) в качестве осложнения проводимого лечения имели панцитопению разной степени выраженности. Нейтропения I и II степеней развилась у 1 пациента, III – у 2 пациентов, 15 человек (75 %) находились в агранулоцитозе. В среднем паде-

Протоколы ведения пациентов с неходжкинскими лимфомами

Схема курсов	Индукция ремиссии	Лечение рецидива	Паллиативная химиотерапия
Схема курсов I линии	CP – 4 случая COP – 3 случая CHOP-21 – 6 случаев CHOP-14 – 2 случая RCHOP-21 – 3 случая RCHOP-14 – 1 случай R-GemCarbo – 1 случай Hyper-CVAD – 1 случай EP* – 1 случай	RCHOP-21 – 1 случай R-моно – 1 случай	CHOP-14 – 1 случай CHOP-21 – 1 случай RCHOP-14 – 1 случай RCHOP-21 – 1 случай
Схема курсов II линии	CAV* – 1 случай RCHOP – 1 случай	HD Mtx – 1 случай GA101 + Бендамустин – 1 случай	Hyper-CVAD – 1 случай ICE – 3 случая

Примечание: * – в связи с неверно установленным диагнозом рака лёгкого; CP – профаза циклофосфан, преднизолон; COP – циклофосфан, винкристин, преднизолон; CHOP-21 – циклофосфан, доксорубицин, винкристин, преднизолон, введение каждый 21-й день; CHOP-14 – циклофосфан, доксорубицин, преднизолон, введение каждый 14-й день; RCHOP-21 = CHOP-21 + ритуксимаб (Мабтера®); RCHOP-14 = CHOP-14 + ритуксимаб (Мабтера®); R-GemCarbo – ритуксимаб, гемзар, карбоплатин (у пациента с ранее диагностированным немелкоклеточным раком лёгкого); Hyper-CVAD – циклофосфан, месна, винкристин, адриамицин, дексаметазон, метатрексат, цитарабин, лейковорин; HDMtx – высокие дозы метотрексата; GA101 (обинутузумаб) – в рамках исследовательского протокола по лечению рецидива фолликулярной лимфомы; ICE – ифосфамид, цисплатин, этопозид; EP – этопозид, цисплатин; CAV – циклофосфан, адриамицин, винкристин.

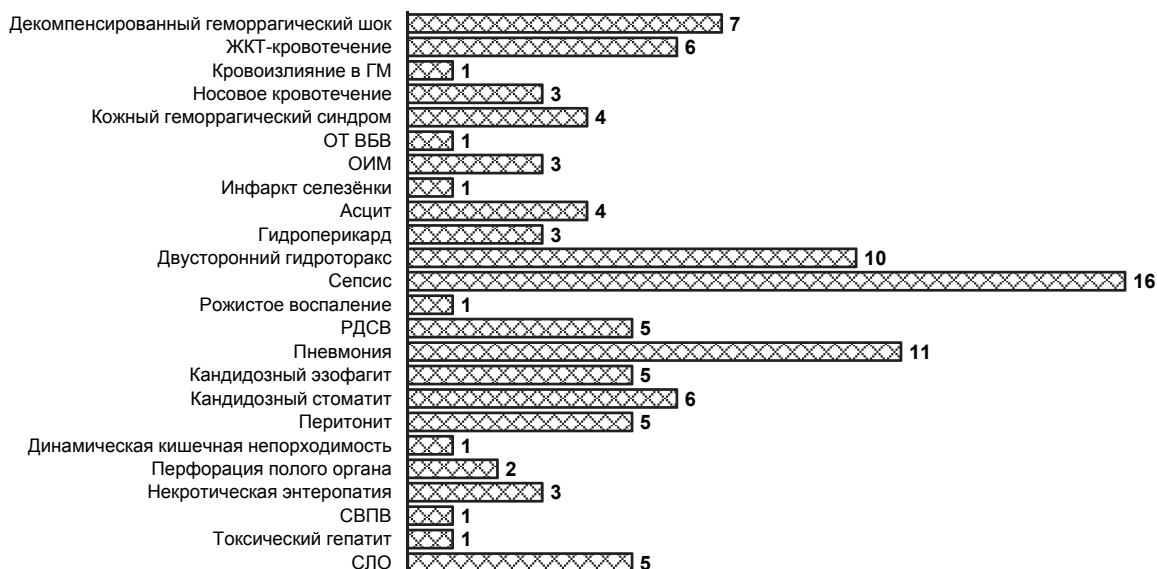


Рис. 1. Проявления цитостатической болезни, участвующий в танатогенезе: ГМ – головной мозг; ОТ ВБВ – острый тромбоз верхней брыжеечной вены; ОИМ – острый инфаркт миокарда; РДСВ – респираторный дистресс-синдром; СВПВ – синдром верхней полой вены; СЛО – синдром лизиса опухоли.

ние лейкоцитов наступало на 6,5 сутки (3–12-е сутки) после проведённой ПХТ и длилось 4,8 суток (от 1-х до 14-х суток). Снижение уровня тромбоцитов I степени по критериям СТС имело место у 4, II степени – у 2, III степени – у 6, IV степени – у 12 пациентов (42,8 %). Инициальная анемия лёгкой степени наблюдалась в 11 случаях (37,9 %), средней степени – в 8 случаях (27,6 %), тяжёлой степени – в 4 случаях (13,8 %), в 1 случае пациент поступил в стационар с анемией крайне тяжёлой степени (3,4 %). У 5 пациентов (17,3 %) при поступлении был нормальный уровень гемоглобина.

У 2 пациентов в момент диагностики был обнаружен кандидозный эзофагит (*Candida albicans*), в 1 случае выявлена колонизация слизистой оболочки полости рта и носа *Candida tropicalis*.

Проявления цитостатической болезни, сыгравшие свою роль в танатогенезе, представлены на рисунке 1. Как видно из приведённых данных, наиболее часто встречающейся причиной стационарной летальности

явился сепсис (55 % случаев), а наиболее частым очагом инфекции – пневмония (68,8 % случаев), которая практически всегда сопровождалась плевральным выпотом. В остальных случаях (5 случаев) его причиной стал перитонит в исходе перфорации полого органа (опухолевое поражение ЖКТ) в 2 случаях и некротической энтеропатии – в 3 случаях. Стоит указать, что число поверхностных кандидозов составило 37,9 % (11 случаев), и хотя самостоятельного значения в танатогенезе они не имели, но значительно ухудшали течение основного заболевания. В 15 случаях сепсис сопровождался повышением уровня прокальцитонина > 10, у 1 пациента с кандидозной генерализованной инфекцией уровень этого маркера не был повышен. Микробиологические исследования биологического материала (кровь, полость рта, мокрота, моча, отделяемое раны) выполнялись у всех пациентов, однако определить возбудителя до вида удалось далеко не во всех случаях. В связи с этим достоверно посчитать

частоту развития того или иного вида сепсиса не представляется возможным. Отметим, что все пациенты в связи с ухудшением состояния были переведены в палату интенсивной терапии (ПИТ), где в 79 % случаев (23 пациента) им был установлен центральный венозный катетер. Длительность катетеризации подключичной вены составила в среднем 9,6 суток (от 12 часов до 25 суток). 8 пациентов (27,6 %) получали зондовое питание в течение 1–16 суток (в среднем – 8,1 суток). Эти обстоятельства, несомненно, явились отягчающими в плане развития инфекционных осложнений.

Декомпенсированный геморрагический шок явился причиной смерти 7 пациентов (24 %), причём в 6 случаях (86 %) его развитие было вызвано желудочно-кишечным кровотечением. Отметим, что только в 3 случаях кровоточивость имела место на фоне тромбоцитопении СТС III–IV степени.

В 5 случаях имели место тромботические осложнения. Острый инфаркт миокарда развился у 3 пациентов на фоне первого курса с антрациклинами. Перед началом лечения факторов риска сосудистых катастроф выявлено не было (отсутствие анамнеза, нормальные электрокардиограмма и уровень холестерина, отсутствие зон гипо- и акинезий, а также удовлетворительная фракция выброса при эхокардиографии).

17 % (5 случаев) смертельных исходов заболевания, несмотря на проводимые профилактические мероприятия, в период индукционного курса химиотерапии были связаны с синдромом лизиса опухоли.

Особняком стоят два смертельных исхода, случившиеся у пациентов в ремиссии НХЛ. В одном случае смерть наступила от развития туберкулёза лёгких на фоне прогрессирования ВИЧ-инфекции, а в другом – от пневмонии и миокардита, осложнивших течение гриппа. Обе пациентки были госпитализированы в ГБУЗ ООД для исключения рецидива НХЛ.

ВЫВОДЫ

1. Подавляющее большинство погибших от НХЛ имели запущенную стадию опухоли, морфологически агрессивный вид (89 %), а также изначально неблагоприятный прогноз течения заболевания (86,2 %).

2. Множественное мультифокальное экстранодальное поражение является самостоятельным неблагоприятным фактором течения НХЛ.

3. Оценить непосредственные результаты лечения в полной мере не представляется возможным

в связи с гибелью 34 % пациентов после 1-го курса полихимиотерапии.

4. Наиболее частой причиной смерти от НХЛ явился сепсис (55 %). Чаще всего источником инфекции являлись пневмония (68,8 %) и желудочно-кишечный тракт (31,3 %).

5. Частота декомпенсированного геморрагического шока среди умерших от НХЛ пациентов составила 24 %. Его факторами риска являются поражение ЖКТ опухолью, а также сопутствующая язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки.

6. Синдром лизиса опухоли явился причиной стационарной летальности от НХЛ в 17 % случаев. В половине случаев он осложнил первый индукционный курс полихимиотерапии.

7. Требуется совершенствования микробиологического обследования пациентов с целью определения вида возбудителя инфекционных осложнений.

ЛИТЕРАТУРА REFERENCES

1. Инфекции в онкологии / Под ред. М.И. Давыдова, Н.В. Дмитриевой. – М.: Практическая медицина, 2009. – 472 с.

Infections in oncology / Ed. by M.I. Davydov, N.V. Dmitrieva. – Moscow: Prakticheskaja medicina, 2009. – 472 p. (in Russian)

2. Клиническая онкогематология: рук-во для врачей; 2-е изд., перераб. и доп. / Под ред. М.А. Волковой. – М.: Медицина, 2007. – 1120 с.

Clinical oncohematology: manual for physicians; 2nd ed., revised and enlarged / Ed. by M.A. Volkova. – Moscow: Medicina, 2007. – 1120 p. (in Russian)

3. Руководство по гематологии: в 3-х т.; 3-е изд., перераб. и доп. / Под ред. А.И. Воробьева. – М.: Ньюдиамед, 2003. – Т. 2. – 280 с.

Manual on the hematology; 3rd ed., revised and enlarged / Ed. by A.I. Vorobjov. – Moscow: Newdiamed, 2003. – Vol. 2. – 280 p. (in Russian)

4. Румянцев А.Г., Масчан А.А., Самочатова Е.В. Сопроводительная терапия и контроль инфекций при гематологических и онкологических заболеваниях. Руководство для врачей. – М: МЕДПРАКТИКА-М, 2006. – 504 с.

Rumyantsev A.G., Maschyan A.A., Samochatova E.V. Covering therapy and control of the infections at hematological and oncological diseases. Manual for physicians. – Moscow: MEDPRAKTIKA-M, 2006. – 504 p. (in Russian)

Сведения об авторах

Зубкова Екатерина Викторовна – аспирант Педагогического института Иркутского государственного университета, врач-гематолог отделения химиотерапии опухолей Иркутского областного онкологического диспансера (664035, г. Иркутск, ул. Фрунзе, 32; e-mail: evzubkova@yandex.ru)

Дворниченко Виктория Владимировна – доктор медицинских наук, профессор, главный врач Иркутского областного онкологического диспансера, заведующая кафедрой онкологии и лучевой терапии Иркутского государственного медицинского университета, заведующая кафедрой онкологии Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования

Манькова Татьяна Леонидовна – заведующая патологоанатомическим отделением Иркутского областного онкологического диспансера

Information about the authors

Zubkova Ekaterina Viktorovna – Postgraduate of the Teaching Institute of Irkutsk State University, hematologist of the Unit of Tumors Chemotherapy of Irkutsk Regional Oncologic Dispensary (Frunze str., 32, Irkutsk, 664035; e-mail: evzubkova@yandex.ru)

Dvornichenko Viktoria Vladimirovna – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head Physician of Irkutsk Regional Oncologic Dispensary, Head of the Department of Oncology and X-ray therapy of Irkutsk State Medical University, Head of the Department of Oncology of Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education

Mankova Tatyana Leonidovna – Head of the Department of morbid anatomy of Irkutsk Regional Oncologic Dispensary