

Злокачественные новообразования у больных лимфомой Ходжкина после лучевой терапии по радикальной программе и комбинированной химиолучевой терапии

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

РЕФЕРАТ

Secondary malignancies in Hodgkin's disease patients after radiotherapy and combined chemo-radiotherapy

S. V. Shakhhtarina, A. A. Danilenko, V. V. Pavlov

SUMMARY

The data about incidence and types of secondary neoplasms in Hodgkin's disease patients I, II, III, IV (supradiaphragmatic) stages are presented. Between 1968 and 1998, 1789 patients had received radiotherapy (363 pts) or combined radio-chemotherapy (1426 pts) using extended field radiation in total tumor doses 36–40 Gy, and COPP-chemotherapy (cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, prednisolone). The median duration of follow-up was 18 years. Second malignancies were registered in 80 (4,5 %) patients presented with 78 neoplasms (85 — of solid type, 1 — acute leukemia, 1 — non-Hodgkin's lymphoma). Standardized incidence of observed cancers was 459,1 for the entire cohort, 491,1 — for female, and 388,7 — for male patients, that was superior than expected incidence in Russian population. The relative risks of secondary neoplasms for the entire group was 2,29 (95 percent confidence interval, 1,85 to 2,8); for female patients after radiotherapy only — 3,23 (2,11 to 4,75), after combined chemo-radiotherapy — 2,08 (1,48 to 2,83); for male patients — 2,25 (0,9 to 4,63) and 1,83 (1,04 to 2,96) respectively. Twenty nine of 80 patients (36,2 %) with secondary cancers died. Follow-up care should include careful cancer screening programs.

Keywords:

Hodgkin's lymphoma, secondary malignancies, relative risk.

Medical Radiological Research Center RAMS, Obninsk

Контакты: danilenko@mrrc.obninsk.ru

Принято в печать: 25 августа 2008 г.

Представлены данные о частоте и характере вторых злокачественных опухолей у больных лимфомой Ходжкина (ЛХ) I, II, III, IV (с наддиафрагмальным поражением) стадий (1789 пациентов), получивших с 1968 по 1998 г. лучевое или комбинированное полихимиолучевое лечение с облучением лимфатических областей выше диафрагмы и селезенки в суммарной очаговой дозе 36–40 Гр. Полихимиотерапия при комбинированном лечении проводилась по схеме COPP. Продолжительность наблюдения за больными ЛХ после лечения — от 6 мес. до 36 лет (медиана — 18 лет). Вторые злокачественные новообразования зарегистрированы в период от 1 до 31 года после окончания лечения (медиана — 14 лет) у 80 (4,5 %) из 1789 больных, всего 87 опухолей (85 — солидные опухоли, 1 — острый лейкоз, 1 — неходжкинская лимфома). Заболеваемость вторыми злокачественными опухолями, рассчитанная на 100 000 человеко-лет, во всей когорте больных ЛХ составила 459,1, у женщин — 491,1, у мужчин — 388,7, что выше таковой населения России. Относительный риск — отношение фактической заболеваемости к ожидаемой — для всей группы больных составил 2,29; для женщин, получивших лучевую терапию, — 3,23, комбинированное полихимиолучевое лечение — 2,08; для мужчин — 2,25 и 1,83 соответственно. Вторые опухоли явились причиной смерти 29 (36,2 %) из 80 больных в течение всего периода наблюдения. Больные ЛХ после лечения нуждаются в наблюдении с целью выявления как рецидива ЛХ, так и вторых злокачественных неоплазий.

Ключевые слова

лимфома Ходжкина, вторые злокачественные опухоли, относительный риск.

ВВЕДЕНИЕ

Успехи, достигнутые в лечении лимфомы Ходжкина (ЛХ), позволяют в настоящее время излечивать большинство больных, в число которых попадает 75 % пациентов с генерализованными стадиями ЛХ и 90 % — с ранними.¹ В течение последних 40 лет лечение больных ЛХ претерпело постепенный переход от лучевой терапии по радикальной программе к комбинированному химиолучевому лечению.²

С увеличением количества выживших больных и периода времени наблюдения установлены отдаленные негативные последствия лечения, одними из которых являются вторые злокачественные опухоли.³ Впервые вторые опухоли, появившиеся после лечения больных ЛХ, были осознаны как проблема в начале 1970-х годов.⁴ В некоторых исследованиях показано, что они являются ведущей причиной смерти излеченных от ЛХ больных.^{5,6} Вторые злокачественные опухоли оказывают

Медицинский радиологический научный центр РАМН, Обнинск

существенное влияние на показатели отдаленной выживаемости. Так, по данным М. Непгу-Атаг, 5-летняя общая выживаемость после выявления второй злокачественной опухоли составила менее 10 % при лейкемии и менее 30 % при неходжкинских лимфомах и солидных опухолях.⁷

Наличие канцерогенного эффекта ионизирующего излучения было признано несколько десятилетий назад. С тех пор была продемонстрирована его способность вызывать почти любой вид рака.⁸ Возможность индуцирования опухолевой трансформации цитостатиками была обнаружена после применения различных их комбинаций с 1960-х годов. В настоящее время пониманию зависимых от лечения факторов риска, знанию времени до появления вторых опухолей придается большое значение при разработке новых программ терапии, формировании групп высокого риска и периода наблюдения за окончившими лечение больными.

Исследование влияния методов лечения больных ЛХ на частоту вторых злокачественных опухолей представляет определенные методологические трудности в связи с применением в различных центрах неравнозначных объемов лучевой терапии, суммарных очаговых доз (СОД), источников излучения, схем полихимиотерапии (ПХТ). Объемы лучевой терапии больных ЛХ в различных центрах и различных временных интервалах варьировали от тотального облучения лимфатических коллекторов до облучения только пораженных лимфатических областей. Дополнительной сложностью для оценки причин отдаленных последствий лечения являются частые отличия объемов лучевой терапии, проведенной в качестве единственного метода лечения или как компонента комбинированной химиолучевой терапии, в пределах одной клиники. Схемы ПХТ, применявшиеся в зарубежных центрах, в свою очередь, представлены множеством вариантов: МОРР, МОРР/ABV, МОРР/ABVD, MVPP, ABVD, в последние годы — ВЕАСОРР и др.

Лечение больных ЛХ в МРНЦ РАМН начато в конце 1960-х годов, что позволило накопить значительный материал для оценки долговременного влияния терапии на возникновение вторых злокачественных опухолей.

Целью данного исследования явилось изучение частоты возникновения и характера злокачественных новообразований у больных ЛХ с поражением лимфатических коллекторов выше диафрагмы и селезенки после лучевой и химиолучевой терапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 1789 первичных больных ЛХ I, II, III_s, IV (с наддиафрагмальной локализацией поражения) стадий, получивших лучевую терапию по радикальной программе — облучение лимфатических областей выше диафрагмы и селезенки или комбинированное химиолучевое лечение с аналогичным объемом облучения в МРНЦ РАМН с 1968 по 1998 г. На протяжении указанного периода подводимые СОД облучения оставались постоянными и составляли 36–40 Гр. ПХТ при комбинированном лечении и в случаях рецидива после лучевой терапии проводилась по схемам СОРР (циклофосфан, винкристин, натулан, преднизолон)

или CVPP (циклофосфан, винбластин, натулан, преднизолон).

Диагноз ЛХ верифицирован морфологически во всех случаях. Распространенность процесса определяли в соответствии с рекомендациями Комитета по установлению стадий лимфомы Ходжкина в Ann Arbor (1971), дополненными в Cotswold (1989). Возраст больных ко времени установления диагноза составлял от 13 до 69 лет. В возрасте до 40 лет находилось 87,6 % пациентов. Преобладали пациенты женского пола (1177 больных, 65,8 %). Мужчин было 612 (34,2 %). Распределение больных ЛХ по возрастным категориям и половому признаку представлено в табл. 1.

Лучевая терапия по радикальной программе в качестве единственного метода лечения проведена 363 (20,3 %) больным за период с 1968 по 1977 г. Использовался многопольный вариант лучевой терапии⁹ с подведением разовой очаговой дозы 2 Гр 5 раз в неделю. Облучению подвергали лимфатические коллекторы выше диафрагмы и селезенку в СОД 40 Гр (рис. 1); дозу на область рубца после биопсии опухоли доводили до 50 Гр. Спинной мозг в шейном отделе экранировали свинцовым блоком с первого дня облучения; в грудном отделе — после подведения СОД 20 Гр. Кроме того, экранировали часть сердца и гортань. Зоны поражения легочной ткани в прикорневых, парамедиастинальных отделах легкого, субсегменте или сегменте легкого (стадия E) включали в медиастинальное поле облучения и подвергали облучению в СОД 20 Гр. Ткани молочной железы при многопольном варианте лучевой терапии в отличие от мантиевидного могли лишь частично (внутренние квадранты) попадать в медиастинальное поле облучения в зависимости от его поперечных размеров и размера молочной железы. Лучевая терапия осуществлялась на гамма-терапевтических аппаратах «Рокус», «Агат» с источником ⁶⁰Со. Лучевая терапия дополнялась введением винбластина у 48 % пациентов.

Комбинированное полихимиолучевое лечение проведено у 1426 (79,7 %) больных за период с 1978 по 1988 г. ПХТ проводили по схеме СОРР (циклофосфан, винкристин, натулан, преднизолон) или CVPP (циклофосфан, винбластин,

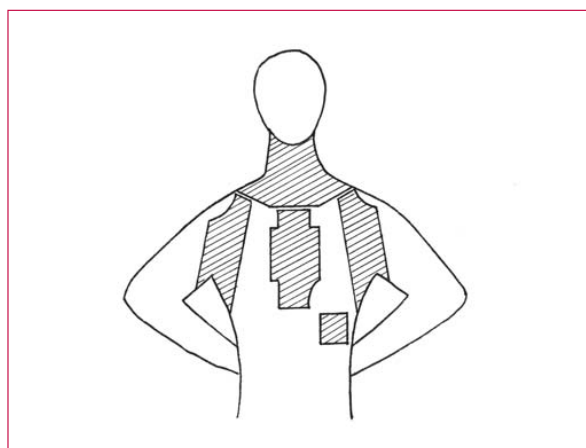


Рис. 1. Поля облучения лимфатических областей выше диафрагмы и селезенки (многопольный вариант лучевой терапии)

Таблица 1. Распределение по полу и возрасту больных лимфомой Ходжкина, получивших лучевую терапию по радикальной программе и комбинированное полихимиолучевое лечение

Пол	Возраст ко времени начала лечения, лет						Итого
	13–19	20–29	30–39	40–49	50–59	60–69	
Мужчины	134	249	133	67	23	6	612
Женщины	302	496	250	96	24	9	1177
Всего ...	436	745	383	163	47	15	1789

натулан, преднизолон) в стандартных дозах. Количество циклов ПХТ составляло 1–6 (в среднем 4 цикла) в зависимости от распространенности процесса и программы лечения. Объем лучевой терапии при комбинированном лечении был идентичен лучевой терапии по радикальной программе.

Для лечения рецидивов ЛХ, возникших после радикальной лучевой терапии (38 % больных), применялась преимущественно ПХТ, проводимая по схеме СОРР или СВРР, реже — монокимioterapia винкристином или циклофосфаном.

Для расчета заболеваемости вторыми злокачественными новообразованиями подсчитывалось количество человеко-лет наблюдения больных ЛХ. Интервал наблюдения определялся периодом времени между датами окончания терапии больных ЛХ и получением последних сведений о пациенте, в т. ч. констатировались выявление второй опухоли или смерть больного.

Для определения относительного риска развития вторых опухолей в качестве ожидаемой заболеваемости использовались данные заболеваемости злокачественными опухолями населения России (усредненные показатели), приведенные в «Вестнике Российского онкологического научного центра им. Н. Н. Блохина РАМН». ¹⁰ Относительный риск развития вторых опухолей определялся отношением наблюдаемых случаев к ожидаемым в перерасчете на 100 000 человек в год. 95%-й доверительный интервал был рассчитан по методу J. Vandenbroucke. ¹¹

РЕЗУЛЬТАТЫ

Продолжительность наблюдения за больными ЛХ после окончания лечения находилась в диапазоне от 6 мес. до 36 лет (медиана 18 лет), составив 18 949 человеко-лет наблюдения (табл. 2). В течение этого периода (с 1968 по 2007 г.) вторые злокачественные новообразования зарегистрированы у 80 (4,5 %) из 1789 больных. В группе больных, получивших лучевую терапию по радикальной программе в качестве первого метода лечения, вторые злокачественные опухоли возникли у 27 (7,4 %) из 363 пациентов; среди больных, которым было проведено комбинированное химиолучевое лечение, — у 53 (3,7 %) из 1426 пациентов.

Таблица 2. Количество человек-лет наблюдений больных лимфомой Ходжкина, получивших лучевую терапию по радикальной программе и комбинированное полихимиолучевое лечение

Пол	Количество	
	больных	человек-лет наблюдений
Мужчины	612	5917
Женщины	1177	13 032
Всего...	1789	18 949

У 74 больных ЛХ зарегистрировано по одной злокачественной опухоли, возникших последовательно, у 5 — по две и у 1 — три. Таким образом, общее количество вторых злокачественных опухолей составило 87 случаев (33 — после лучевой терапии, 54 — после комбинированной).

Все обнаруженные вторые злокачественные новообразования, за исключением одного (метастазы опухоли в головной мозг без выявленного первичного очага), были верифицированы морфологически. Подавляющее большинство злокачественных неоплазий (85 случаев, 97,7 %) представлено солидными опухолями различных локализаций (табл. 3). У 2 (2,3 %) больных были опухоли кроветворной ткани: острый лейкоз, неходжкинская лимфома.

Сроки обнаружения вторых злокачественных опухолей были различными и варьировали от 1 (5 случаев) до 31 года после окончания терапии ЛХ (см. табл. 3).

В группе больных, получивших комбинированное полихимиолучевое лечение, все вторые злокачественные опухоли возникли у пациентов, не имевших рецидивов ЛХ и не получавших, помимо первичной, какой-либо дополнительной цитостатической терапии. Среди пациентов, первичным лечением которых являлась лучевая терапия, только 4 из 27 больных со вторыми опухолями получили противорецидивную ПХТ по поводу ЛХ.

Распределение вторых злокачественных неоплазий в за-

Таблица 3. Вторые злокачественные новообразования у больных лимфомой Ходжкина после лечения (лучевого и комбинированного)

Локализация	Количество опухолей (n = 87)	Срок выявления, лет	Медиана, лет
Шейка матки	5	1–20	14
Тело матки	4	1–17	13
Яичник	2	3, 28	
Вульва	1	21	
Молочная железа	21	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	10	5–31	16
ЛОР-органы	3	1, 15, 30	
Кожа	7	8–24	20
Почка	2	8, 20	
Мочевой пузырь	2	1, 10	
Кости	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	1	20	

Таблица 4. Вторые злокачественные новообразования у больных лимфомой Ходжкина, получивших лучевую терапию по радикальной программе

Локализация опухоли	Лучевая терапия по радикальной программе (n = 363)		
	Количество опухолей абс.	%	Срок выявления после лечения, лет
Молочная железа	10	2,8	1, 9, 12, 15, 15, 20, 21, 22, 23, 24
Шейка матки	1	0,3	8
Яичник	1	0,3	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	9,0	

Вторые опухоли при лимфоме Ходжкина

Таблица 5. Вторые злокачественные новообразования у больных лимфомой Ходжкина, получивших комбинированное химиолучевое лечение

Локализация опухоли	ПХТ COPP, CVPP + ЛТ* 36–40 Гр (n = 1426)		Срок выявления после лечения, лет
	Количество опухолей	абс.	
Молочная железа	11	0,8	2, 7, 11, 11, 12, 14, 17, 18, 18, 19, 24
Шейка матки	4	0,3	1, 9, 14, 20
Тело матки	4	0,3	1, 12, 14, 17
Яичник	1	0,07	3
Вульва	1	0,07	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	0,07	11
Кости	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	3,78	

* ЛТ — лучевая терапия.

в зависимости от типа терапии ЛХ оказалось в основном сопоставимым, за исключением рака молочной железы (2,8 %, 10 случаев) и щитовидной железы (1,1 %, 4 случая) у больных, получивших только лучевую терапию, и в 0,8 % (11 случаев) и 0,4 % (6 случаев) соответственно, среди подвергнутых комбинированному лечению больных (табл. 4 и 5). В непосредственно подвергавшихся облучению зонах находились опухоли ЛОР-органов (3 случая), щитовидной железы (10), слюнной железы (2), мягких тканей передней грудной стенки (2), кожи (2) — всего 19 (21,8 %) из 87 злокачественных новообразований. Следует отметить, что молочная железа могла лишь частично (внутренние ее квадранты) находиться в поле облучения средостения. Подробнее влияние площади облучения на возникновение второй злокачественной опухоли у больных ЛХ планируется осветить в следующей работе.

Общая частота вторых злокачественных опухолей у больных ЛХ, получивших в качестве первичного лечения лучевую терапию по радикальной программе, составила 9 % (33 из 363 больных), в т. ч. среди мужчин — 6,2 %, женщин — 10,4 %, в то время как в группе комбинированного лечения — 3,8, 3,2 и 4 % соответственно (табл. 6 и 7). Показатель заболеваемости вторыми злокачественными опухолями больных ЛХ после лучевого и комбинированного лечения составил 459,1, при этом у мужчин — 388,7, у женщин — 491,1. Стандартизованные показатели заболеваемости вторыми злокачественными новообразованиями в зависимости от пола и вида терапии даны в табл. 8. От-

Таблица 6. Частота вторых злокачественных опухолей у больных лимфомой Ходжкина после лучевой терапии по радикальной программе в зависимости от возраста больных, в котором проводилось лечение, и пола

Количество больных/опухолей	Возраст, лет						Всего
	13–19	20–29	30–39	40–49	50–59	60–69	
Мужчины	31	40	23	17	2	—	113
Опухоли, л (%)	3 (9,7)	1 (2,5)	3 (13)	—	—	—	7 (6,2)
Женщины	57	104	52	29	4	4	250
Опухоли, л (%)	3 (5,3)	17 (16,3)	3 (5,8)	3 (10,3)	—	—	26 (10,4)
Итого ...							
Больные	88	144	75	46	6	4	363
Опухоли, л (%)	6 (6,8)	18 (12,5)	6 (8)	3 (6,5)	—	—	33 (9)

Таблица 7. Частота вторых злокачественных опухолей у больных лимфомой Ходжкина после комбинированной полихимиолучевой терапии в зависимости от возраста больных, в котором проводилось лечение, и пола

Количество больных/опухолей	Возраст, лет						Всего
	13–19	20–29	30–39	40–49	50–59	60–69	
Мужчины	103	209	110	50	21	6	499
Опухоли, л (%)	2 (1,9)	3 (1,4)	3 (2,7)	5 (10)	2 (9,5)	1 (16,7)	16 (3,2)
Женщины	245	392	198	67	20	5	927
Опухоли, л (%)	12 (4,9)	15 (3,8)	7 (3,5)	3 (4,5)	—	1 (20)	38 (4)
Итого ...							
Больные	348	601	308	117	41	11	1426
Опухоли, л (%)	14 (4)	18 (3)	10 (3,2)	8 (6,8)	2 (4,9)	2 (18)	54 (3,8)

Таблица 8. Заболеваемость вторыми злокачественными опухолями больных лимфомой Ходжкина после лечения, по данным МРНЦ РАМН

Метод лечения	Пол	Количество		Показатель заболеваемости на 100 000 человек
		больных	человеко-лет наблюдения	
Лучевая терапия	Муж.	113	1552	7
	Жен.	250	3992	26
Комбинированная терапия	Муж.	499	4365	16
	Жен.	927	9040	38
Лучевая и комбинированная терапия	Муж.	612	5917	23
	Жен.	1177	13 032	64
Всего ... (оба пола)		1789	18 949	87

Таблица 9. Относительные риски развития вторых опухолей у больных лимфомой Ходжкина после лечения, по данным МРНЦ РАМН

Метод лечения	Пол	Показатель заболеваемости вторыми опухолями на 100 000 человек	Относительный риск второй опухоли [*]	95%-й доверительный интервал
Лучевая терапия	Муж.	451,0	2,25	0,9–4,63
	Жен.	651,3	3,23	2,11–4,75
Комбинированная терапия	Муж.	366,5	1,83	1,04–2,96
	Жен.	420,3	2,08	1,48–2,83
Лучевая и комбинированная терапия	Муж.	388,7	1,94	1,23–2,91
	Жен.	491,1	2,44	1,9–3,12
Всего ... (оба пола)		459,1	2,29	1,85–2,8

^{*} Отношение фактической заболеваемости к ожидаемой; усредненный показатель заболеваемости злокачественными новообразованиями в России для возраста 15–59 лет на 100 000 человек: мужчины — 200,1; женщины — 201,3.

носительные риски возникновения вторых злокачественных неоплазий во всех рассматриваемых группах больных превысили 1,0, составив для всей группы больных 2,29. Наименьшим относительный риск был у получивших комбинированную терапию мужчин (1,83), наибольшим (3,23) — у подвергнутых лучевой терапии по радикальной программе женщин (табл. 9).

Вторые опухоли явились причиной смерти 29 (36,25 %) из 80 больных в течение всего периода наблюдения.

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное нами исследование показало, что у больных ЛХ после лучевой и комбинированной полихимиолучевой терапии с облучением лимфатических коллекторов выше диафрагмы и селезенки в СОД 36–40 Гр и полихимиотерапии по схеме СОРР частота вторых злокачественных опухолей составила 4,5 %. Эти данные несколько выше представленных German Hodgkin's Study Group — 3,7 %, ¹² что, вероятно, связано с более длительными сроками наблюдения в нашем исследовании. По материалам Е. А. Деминой, независимо от вида терапии вторые злокачественные неоплазии возникли у 6,7 % больных ЛХ, ¹³ по данным Н. В. Ильина и Ю. Н. Виноградовой — у 2 %. ¹⁴

Проведенное нами исследование показало, что заболеваемость злокачественными новообразованиями у больных ЛХ после терапии выше, чем в обычной популяции России. В то же время относительный риск появления какой-либо из вторых злокачественных опухолей среди рассматриваемой когорты наших больных с указанными методами лечения (2,29) несколько меньше рисков, определенных другими исследователями: 6,4 — по данным М. А. Tuskeg и соавт. ¹⁵ и 8,4 — по данным S. L. Hancock, R. T. Норре. ¹⁶ Такое различие обусловлено, возможно, ограниченностью в нашем исследовании объема лучевой терапии лимфатическими областями только выше диафрагмы, применением многопольного, а не мантиевидного варианта лучевой терапии, а также использованием схемы ПХТ СОРР (CVPP) по сравнению со схемами МОРР, MVPP, МОРР/ABV, МОРР/ABVD, применявшимися за рубежом.

Как и в работах других авторов, в нашем исследовании среди вторых злокачественных новообразований преобладали солидные опухоли. Однако опухоли кроветворной ткани у наших больных зарегистрированы значительно реже (2 случая), чем по данным зарубежных исследователей, ^{17,18} поскольку в схемах ПХТ мы не применяли мустарген (карилизин), с действием которого все зарубежные исследователи связывают возникновение острых лейкозов и неходжкинских лимфом у больных ЛХ после лечения. В современных схемах ПХТ этот эффект относят на счет алкилирующих цитостатиков и везепада. ¹⁹

Вопрос о причинно-следственной связи между проводимым лечением и возникновением вторых опухолей до сих

пор не решен однозначно, несмотря на большой собранный во всем мире материал. Выводы исследователей, сравнивших риски развития злокачественных неоплазий на фоне лучевой, цитостатической и комбинированной терапии, отличаются в связи с разным уровнем заболеваемости в зависимости от возраста, пола, других индивидуальных особенностей, факторов окружающей среды в различных странах. Кроме того, оценка роли терапии в чистом виде не представляется возможной и потому, что наличие иммунодефицита у больных ЛХ еще до лечения может, в свою очередь, внести вклад в развитие последующих опухолей. По-видимому, существенное значение имеют и различные генетические нарушения, ведущие к возникновению злокачественных опухолей, о чем свидетельствует, как мы сообщали ранее, наличие у некоторых больных ЛХ солидных опухолей еще до лечения ЛХ, ²⁰ а также, как следует из данной работы, возникновение у некоторых больных ЛХ последовательно нескольких злокачественных опухолей.

Относительный риск возникновения вторых злокачественных неоплазий, по данным ряда авторов, либо преобладает у больных ЛХ, получивших комбинированное химиолучевое лечение, по сравнению с подвергнутыми только лучевой терапии, ^{21,22} либо, как показали J. Franklin и соавт., одинаков. ²³

Поскольку в нашем исследовании основное количество больных ЛХ со вторыми неоплазиями (76 из 80 человек) находилось в течение всего периода наблюдения в полной ремиссии после первично проведенной лучевой или полихимиолучевой терапии, мы сочли возможным сравнить значение вида терапии в развитии вторых злокачественных опухолей.

В нашей работе относительный риск развития второй опухоли, вопреки ожидаемому, оказался выше у получивших только лучевую терапию как мужчин (2,25), так и женщин (3,23) по сравнению с подвергнутыми комбинированной химиолучевой терапии (1,83 и 2,08 соответственно).

Существенных отличий в локализации вторых опухолей в группах больных после лучевого и комбинированного лечения не наблюдалось.

Более высокий относительный риск вторых неоплазий у женщин как после лучевой терапии по радикальной программе, так и комбинированного лечения обусловлен заболеваемостью злокачественными опухолями молочной железы (21 случай), щитовидной железы (9 из 10) и половой сферы (12).

По данным литературы, риск возникновения рака молочной железы у больных ЛХ женщин связан, прежде всего, с облучением ткани молочной железы в молодом возрасте. ^{24–26} В нашей серии при идентичных объемах лучевой терапии и СОД частота рака молочной железы среди получивших только лучевую терапию женщин в 3,5 раза превышает его частоту у подвергнутых комбинированной терапии — 2,8 и 0,8 % соответственно (см. табл. 4 и 5). Это согласуется с данными, полученными J. V. Travis и соавт. и F. E. van Leeuwen и

соавт., которые объясняют феномен снижения частоты рака молочной железы у женщин ЛХ, получивших химиотерапию, уменьшением стимуляции ткани молочной железы эстрогенами вследствие повреждения яичников цитостатиками.^{27,28} Эти же авторы показали, что частота рака молочной железы прямо пропорциональна площади попадающей в поле облучения молочной железы, подведенной к ней СОД и обратно пропорциональна кумулятивной дозе алкилирующих цитостатиков при комбинированном лечении. Такое протективное действие вызванной химиотерапией менопаузы позволило авторам рекомендовать применение терапии антиэстрогенами в женской когорте пациентов с ЛХ, подлежащих лучевой терапии на области выше диафрагмы.

Опухоли легкого или плевры являлись часто встречающимися вторыми солидными неоплазиями, возникшими у пациентов, леченных по поводу ЛХ в Stanford. По данным S. L. Hancock, R. T. Hoppe,²⁹ относительный риск возникновения рака легкого составил 10,3, а в исследовании F. E. van Leeuwen и соавт. величина относительного риска рака легкого определена как 4,1 после лучевой терапии по сравнению с химиотерапией; химиотерапия как единственный фактор воздействия не ассоциировалась с повышенным риском рака легкого.³⁰ Риск рака легкого повышается также по мере увеличения подведенной к легкому дозы облучения.³⁰ Следует отметить, что присоединение фактора курения к лечению с применением алкилирующих цитостатиков и лучевой терапии повышает риск возникновения рака легкого в 49 раз.³¹ В нашем исследовании не выявлено ни одного случая рака легкого, что не соответствует материалам других авторов. Возможно, это связано с преобладанием молодых некурящих

женщин и более щадящей методикой многопольного варианта лучевой терапии, используемой нами, по сравнению с мантиевидным облучением.

Как указано выше, от второй злокачественной опухоли умерло 29 (36,2 %) из 80 больных. Важно отметить, что у большинства этих больных к моменту обращения в лечебное учреждение имела место генерализация второго опухолевого процесса. Это касалось прежде всего больных с карциномами ЖКТ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, больные ЛХ, получившие как лучевую, так и комбинированную полихимиолучевую терапию, представляют группу высокого риска развития вторых злокачественных неоплазий и нуждаются в диспансерном наблюдении с целью выявления не только рецидива ЛХ, но и вторых злокачественных опухолей. Обнаружение феномена повышенной ломкости хромосом, сопровождающегося увеличением частоты вторых опухолей, открывает перспективы для формирования ограниченной группы лиц, подлежащих наиболее тщательному динамическому наблюдению.³² Актуальность проблемы возникновения вторых злокачественных неоплазий может возрастать по мере внедрения в практику лечения больных ЛХ более эффективных, но и более агрессивных режимов ПХТ.

Возможно, сокращение объема облучения и снижение СОД в современных программах комбинированной полихимиолучевой терапии, разрабатываемых в российских и зарубежных научных центрах, будут способствовать уменьшению риска возникновения вторых злокачественных опухолей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Fuchs M., Diehl V., Re D. Current strategies and new approaches in the treatment of Hodgkin's lymphoma. *Pathobiology* 2006; 73(3): 126–40.
2. Демина Е. А., Трофимова О. П., Тумян Г. С. и др. Эффективность химиолучевых программ последнего поколения у больных лимфомой Ходжкина. *Онкогематология* 2007; 4: 53–9.
3. Henry-Amar M., Joly F. Late complications after Hodgkin's disease. *Ann. Oncol.* 1996; 7(Suppl. 4): 115–26.
4. Arseneau J. C., Sponzo R. W., Levin D. L. et al. Nonlymphomatous malignant tumors complicating Hodgkin's disease: possible association with intensive therapy. *N. Engl. J. Med.* 1972; 287: 1119–21.
5. Donaldson S. S., Hancock S. L., Hoppe R. T. The Janeway lecture: Hodgkin's disease — finding the balance between cure and late effects. *Cancer J. Sci. Am.* 1999; 5: 325–33.
6. Lee C. K., Aepli D., Nierengarten M. E. The need for long-term surveillance for patients treated with curative radiotherapy for Hodgkin's disease: University of Minnesota experience. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2000; 48: 169–79.
7. Henry-Amar M. Second cancer after the treatment of Hodgkin's disease: a report from the International Database on Hodgkin's disease. *Ann. Oncol.* 1992; 3(Suppl. 4): 117–28.
8. Boice J. D. Jr. Carcinogenesis — a synopsis of human experience with external exposure in medicine. *Health Physics.* 1988; 55: 621.
9. Байсоголов Г. Д., Хмельская З. И. Актуальные вопросы лучевой терапии лимфогранулематоза. *Мед. радиол.* 1973; 18(5): 26–31.
10. Давыдов М. И., Аксель Е. М. Стандартизованные показатели заболеваемости злокачественными новообразованиями населения республик, краев и областей экономических районов России в 2004 г. *Вестн. РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН* 2006; 17(3) (Приложение 1): 52–9.
11. Vandembroucke 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.
12. 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.
13. Демина Е. А. Современная терапия первичных больных лимфомой Ходжкина: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2006.
14. Ильин Н. В., Виноградова Ю. Н. Поздние осложнения терапии больных лимфомой Ходжкина. *Практ. онкол.* 2007; 8(2): 96–101.
15. 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; 318: 76–81 <http://www.bloodjournal.org/cgi/jlink?linkType=A&BST&journalCode=nejm&resid=318/2/76>.
16. 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.
17. Valagussa P., Santoro A., Fossati-Bellani F. et al. Second acute leukemia and other malignancies following treatment for Hodgkin's disease. *J. Clin. Oncol.* 1986; 4: 830–7.
18. Kaldor J. M., Day N. E., Clarke E. A. et al. Leukemia following Hodgkin's disease. *N. Engl. J. Med.* 1990; 322: 7–13.
19. van Leeuwen F. E., Chorus A. M., van den Belt-Dusebout A. W. et al. Leukemia risk following Hodgkin's disease: relation to cumulative dose of alkylating agents, treatment with teniposide combinations, number of episodes of chemotherapy, and bone marrow damage. *J. Clin. Oncol.* 1994; 12: 1063–73.
20. Шахтарина С. В. Лучевое, полихимиолучевое лечение первичных форм лимфогранулематоза I–IV стадий: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1995.
21. 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.
22. van Leeuwen F. E., Klokman W. J., Veer M. B. et al. Long-term risk of second malignancy in survivors of Hodgkin's disease treated during adolescence or young adulthood. *J. Clin. Oncol.* 2000; 18: 487–97.
23. Franklin J. G., Pluetschow A., Paus M. D. et al. Second malignancy risk associated with treatment of Hodgkin's lymphoma: meta-analysis of the randomized trials. *Ann. Oncol.* 2006; 17(12): 1749–60.
24. 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.
25. Aisenberg A. C., Finkelstein D. M., Doppke K. P. et al. High risk of breast carcinoma after irradiation of young women with Hodgkin's disease. *Cancer* 1997; 79: 1203–10.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. Travis L. B., Gospodarowicz M., Curtis R. E. et al. Lung cancer following chemotherapy and radiotherapy for Hodgkin's disease. *J. Natl. Cancer Inst.* 2002; 94: 182–92.
32. Ryabchenko N., Nasonova V., Antoshina M. et al. Persistence of chromosome aberrations in peripheral lymphocytes from Hodgkin's lymphoma remission patients. *Int. J. Radiat. Biol.* 2003; 79(4): 251–7.