

Оригинальные работы

Морфофункциональные нарушения щитовидной железы после лучевой терапии опухолевых заболеваний**Боброва Е.И.¹, Фадеев В.В.¹, Сотников В.М.², Павлова М.Г.¹, Сыч Ю.П.¹, Семочкин С.В.³, Пархоменко Р.А.², Мазеркина Н.А.⁴, Желудкова О.Г.⁵**¹ ГБОУ ВПО “Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова”, Москва² ФГБУ “Российский научный центр рентгенодиагностики”, Москва³ ГБОУ ВПО “Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова”, Москва⁴ ФГБУ “Научно-исследовательский институт нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко”, Москва⁵ ФГБУ “Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева”, Москва

Цель. Оценить распространенность морфофункциональных нарушений щитовидной железы у пациентов после комплексного лечения онкологических заболеваний в детстве и подростковом возрасте, выявить возможные факторы риска.

Материал и методы. Пациенты разделены на группы в зависимости от типа лучевой терапии (ЛТ): группа №1 – 48 больных, пролеченных с использованием краниоспинального облучения (КСО) в сочетании с бустом на область задней черепной ямки (ЗЧЯ) по поводу опухолей ЗЧЯ; группа №2 – 29 больных, получавших краниальное облучение по поводу острого лимфолейкоза (ОЛЛ), группа №3 – 29 пациентов, получивших прямое облучение области шеи и средостения по поводу лимфомы Ходжкина, группа №4 – контроль. Всем включенным помимо сбора анамнеза и клинического обследования проводилось определение уровня тиреоидных гормонов (ТТГ, св.Т₄), АТ к ТПО, выполнялось УЗИ ЩЖ, при выявлении узловых образований более 1 см – тонкоигольная аспирационная биопсия с последующим цитологическим исследованием.

Результаты. Частота развития гипотиреоза у пациентов после лечения онкозаболеваний была максимальной в группе после лечения опухолей ЗЧЯ и составила 58,3% (35,4% – первичный гипотиреоз, 4,2% – центральный, 18,8% – смешанный). В группах после лечения лимфомы Ходжкина и после терапии ОЛЛ частота гипотиреоза значительно не отличалась от контроля и составила 17,24 и 9,09% соответственно. Частота встречаемости узлового зоба в вышеуказанных группах не отличалась от группы контроля и составила 8,3% у пациентов после лечения опухолей ЗЧЯ, 10,34% после терапии ОЛЛ и 20,69% после лечения лимфомы Ходжкина ($p = 0,277$).

Заключение. Все больные, получавшие в детском и подростковом возрасте ЛТ по поводу онкологических заболеваний, должны наблюдаться у эндокринолога. Пациентам после облучения области шеи и средостения, а также после КСО показано проведение ежегодного обследования для исключения тиреоидной патологии.

Ключевые слова: гипотиреоз, лучевая терапия, радиоиндуцированный рак, щитовидная железа.

Thyroid disorders after radiation therapy in childhood**Bobrova E.I.¹, Fadeyev V.V.¹, Sotnikov V.M.², Pavlova M.G.¹, Sych Yu.P.¹, Semochkin S.V.³, Parkhomenko R.A.², Mazerkina N.A.⁴, Zheludkova O.G.⁵**¹ Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation² Russian Scientific Center of Roentgen-Radiology, Moscow, Russian Federation³ The Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow, Russian Federation⁴ Burdenko Neurosurgical Institute, Moscow, Russian Federation⁵ Federal Scientific Clinical Centre of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology named after Dmitry Rogachev, Moscow, Russian Federation

Aim. The aim of our study was to analyze thyroid status in adults after treatment for malignancies in childhood and its relationship with dose and type of radiotherapy.

Material and methods. Thyroid function (TSH, free T₄, anti-TPO), thyroid ultrasound and FNA (in case of thyroid nodules more than 1 cm) were evaluated in 106 adults with a history of radiotherapy for brain tumors (BT), acute lymphoblastic leukemia (ALL) and Hodgkin's lymphoma (HL) in childhood and compared with that in healthy controls ($n = 33$). Group 1 (cranial irradiation 18 Gy): 11 men and 17 women (median age 21.7 ± 4.2 yrs (range 15–30)), 14.6 \pm 4 years after treatment for ALL. Group 2 (craniospinal irradiation 35 Gy + boost to the tumor 55 Gy): 28 men and 20 women (median age 19.48 ± 2.76 yrs (range 15 – 26), 7.84 \pm 4.68 years after treatment for brain tumors (BT). Group 3 (local irradiation of cervix and mediastinum mean dose 30.9 \pm 9.17 Gy): 13 men and 16 women (median age 28.2 ± 6.31 yrs (range 17 – 44), 11.37 \pm 7.25 years after treatment for HL).

Results. Maximal incidence of hypothyroidism was in the group 2 – 58.3% (35.4% – primary, 4.2% – central, 18.8% – mixed). Prevalence of hypothyroidism in groups 1 (9.09%) and 3 (17.24%) doesn't significantly differ from controls. Thyroid volume was lower (mean 4.58 ± 2.39 ml) in group 2 ($p = 0.000$) in compare with other groups and control. TSH was higher (mean 3.72 ± 2.51 MEd/l) in the same group in compare with group 1 and control ($p = 0.001$). Incidence of thyroid nodules (10.34% – group 1; 8.3% – group 2; 20.7% – group 3) doesn't significantly differ between groups and controls ($p = 0.277$).

Conclusions. These data indicate that treatment of cancer in childhood is associated with development of thyroid abnormality later during the life, and there is a possible link between craniospinal irradiation and incidence of hypothyroidism.

Key words: hypothyroidism, radiotherapy, radioinduced cancer, thyroid.

По данным за 2013 г., в мире из 1,65 млрд детей у 200 тыс. выявлено какое-либо злокачественное новообразование [1]. За последние 30 лет достигнут большой прогресс в лечении детской онкологии – пятилетняя выживаемость в целом в середине 1970-х гг. составляла всего 58%, в то время как в 2002–2008 гг. этот показатель достиг 83%, а при ряде нозологий, таких как лимфогранулематоз и опухоль Вильмса, пятилетняя выживаемость в специализированных центрах, по данным на 2011 г., превышает 90% [1, 2].

Это стало возможным благодаря внедрению комплексных программ терапии – комбинаций хирургического лечения, лучевой (ЛТ) и полихимиотерапии (ПХТ). В настоящее время такие виды ЛТ как краниальное (КО) и краниоспинальное облучение (КСО) применяются в составе комплексной терапии первичных опухолей головного мозга, опухолей гипоталамо-гипофизарной области, назофарингеальных опухолей, опухолей основания черепа, лица и шеи, а также для профилактики нейролейкемии у больных острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) и при тотальном облучении перед пересадкой костного мозга, что позволяет значительно улучшить прогноз. Однако сочетание различных видов терапии приводит к суммации токсичности каждого и расширению спектра возможных побочных эффектов. Так, при анализе базы данных 1713 больных, пролеченных

в одном институте, частота отдаленных эндокринных расстройств составила 62%, причем 37,6% были впервые диагностированы в ходе обследования [3].

Данные национальных регистров по всему миру свидетельствуют о том, что в настоящее время происходит неуклонный рост числа молодых пациентов, успешно пролеченных от онкологических заболеваний и находящихся в длительной полной ремиссии. Это особая когорта пациентов с высоким риском развития отдаленных последствий терапии и тяжелых хронических заболеваний, определяющих в дальнейшем качество жизни излечившихся.

Цель

Целью данной работы было оценить частоту встречаемости патологии щитовидной железы (ЩЖ) у пациентов, получивших различные виды ЛТ по поводу онкологических заболеваний в детском и подростковом возрасте, на основании чего построить прогностическую модель вероятности развития гипотиреоза.

Материал и методы

Согласно сформулированным критериям включения в исследование отбирались пациенты в возрасте от 16 до 40 лет, в анамнезе у которых была перенесенная в детском и подростковом возрасте лучевая

Боброва Екатерина Ивановна – аспирант кафедры эндокринологии ГБОУ ВПО “Первый МГМУ им. И.М. Сеченова”, Москва, Российская Федерация. **Фадеев Валентин Викторович** – доктор мед. наук, профессор, заведующий кафедрой эндокринологии ГБОУ ВПО “Первый МГМУ им. И.М. Сеченова”, Москва, Российская Федерация. **Сотников Владимир Михайлович** – доктор мед. наук, профессор, ведущий научный сотрудник, заведующий отделением лучевых и комбинированных методов лечения ФГБУ “Российский научный центр рентгенодиагностики”, Москва, Российская Федерация. **Павлова Мария Геннадиевна** – канд. мед. наук, ассистент кафедры эндокринологии ГБОУ ВПО “Первый МГМУ им. И.М. Сеченова”, Москва, Российская Федерация. **Сыч Юлия Петровна** – канд. мед. наук, ассистент кафедры эндокринологии ГБОУ ВПО “Первый МГМУ им. И.М. Сеченова”, Москва, Российская Федерация. **Семочкин Сергей Вячеславович** – доктор мед. наук, профессор кафедры онкологии и гематологии ГБОУ ВПО “Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова”, Москва, Российская Федерация. **Пархоменко Роман Алексеевич** – доктор мед. наук, ведущий научный сотрудник ФГБУ “Российский научный центр рентгенодиагностики”, Москва, Российская Федерация. **Мазеркина Надежда Александровна** – доктор мед. наук, эндокринолог ФГБУ “Научно-исследовательский институт нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко”, Москва, Российская Федерация. **Желудкова Ольга Григорьевна** – доктор мед. наук, профессор, заведующая отделом нейроонкологии Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева, Москва, Российская Федерация.

Для корреспонденции: Боброва Екатерина Ивановна – kekskoffe@yandex.ru

Таблица 1. Клиническая характеристика исследуемых групп

	Группа 1 (n = 48)	Группа 2 (n = 29)	Группа 3 (n = 29)	Группа 4 (n = 33)	p
Диагноз основного заболевания	Опухоли ЗЧЯ (медуллобластома, астроцитомы, пинеобластома)	ОЛЛ	Лимфома Ходжкина	Контроль	
М/Ж	28/20	12/17	13/16	23/10	
Лучевая терапия, доза, Гр	Краниоспинальное облучение (СОД 33,4 ± 4,45 Гр, буст на ЗЧЯ – 55 Гр)	Краниальное облучение в дозе 13,6 ± 2,7 Гр	Облучение области шеи (30,9 ± 9,17 Гр) или шеи и средостения (38,7 ± 11,6 Гр)	Не проводилась	
Возраст на момент обследования, лет	19,48 ± 2,76	22 ± 4,3	28,2 ± 6,31	24,8 ± 4,97	0,001
Возраст на момент заболевания, лет	11,5 ± 3,64	6,6 ± 3,22	16,1 ± 2,14		0,000
Период наблюдения, лет	7,84 ± 4,68	15,4 ± 4,2	11,37 ± 7,25		0,15

терапия (КО, КСО или облучение на область ЩЖ, средостения) по поводу онкологических заболеваний. Период наблюдения после облучения – не менее года до момента включения.

Набор пациентов производился путем предварительного отбора по базам Морозовской детской городской клинической больницы, отделения гематологии городской клинической больницы им. С.П. Боткина (д.м.н., профессор Семочкин С.В.), ФГБУ РНЦРР (д.м.н., профессор Сотников В.М., д.м.н. Пархоменко Р.А.), НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко (д.м.н. Мазеркина Н.А.), Центра детской гематологии им. Дмитрия Рогачева (д.м.н., профессор Желудкова О.Г.) с последующим активным вызовом на прием.

Обследование включало сбор анамнеза, анализ медицинской документации, клинический осмотр, определение уровня тиреоидных гормонов (тиреотропного гормона (ТТГ), свободного тироксина (св.Т₄)), антител к тиреопероксидазе (АТ к ТПО), ультразвуковое исследование (УЗИ) ЩЖ, при выявлении узловых образований более 1 см – тонкоигольную аспирационную биопсию (ТАБ) узлов с последующим гистологическим исследованием.

Все пациенты перед включением подписали информированное согласие на участие в исследовании. Проведение исследования одобрено этическим комитетом Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (протокол №7 от 29.09.2009).

В зависимости от типа перенесенной ЛТ больные в дальнейшем были разделены на три группы (табл. 1):

- группа 1: пациенты, получившие КСО в сочетании с бустом на область задней черепной ямки (ЗЧЯ) по поводу злокачественных новообразований;

- группа 2: пациенты, получившие КО в качестве профилактики нейрорлейкемии при ОЛЛ;

- группа 3: пациенты, получившие облучение на область шеи и в ряде случаев средостения по поводу лимфомы Ходжкина (ЛХ);

- группа 4: контроль (здоровые пациенты, проходившие диспансерное обследование).

Критерии диагностики различных форм гипотиреоза

Первичный манифестный гипотиреоз диагностировался в том случае, если имело место повышение уровня ТТГ выше 9 мМЕд/л при нормальном или сниженном уровне св.Т₄, изолированное повышение ТТГ до 9 мМЕд/л при нормальных показателях св.Т₄ расценивалось как **субклинический первичный гипотиреоз**. Диагноз вторичного гипотиреоза ставился в случае снижения уровня св.Т₄ при нормальных или сниженных показателях ТТГ. **Смешанный гипотиреоз** выявлялся при сниженных показателях св.Т₄ (в пределах нижней трети референсного диапазона) при одновременном незначительном (до 9 МЕд/мл) повышении уровня ТТГ и отсутствии суточного ритма секреции ТТГ.

Статистическая обработка проведена с использованием программ Microsoft Excel 2010 и SPSS 20.0 (Чикаго, Иллинойс). Для определения различий частот значений применяли критерий χ^2 , а также методы параметрической статистики (приведены значения $M \pm SD$) или непараметрические тесты Колмогорова–Смирнова или Манна–Уитни (приведены медианы) в зависимости от характера распределения. Различия считали статистически достоверными при уровне значимости $p < 0,05$. Анализ взаимосвязи

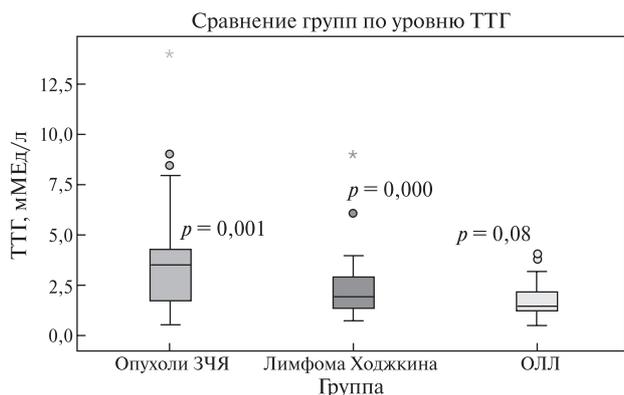


Рис. 1. Уровень ТТГ в исследуемых группах.

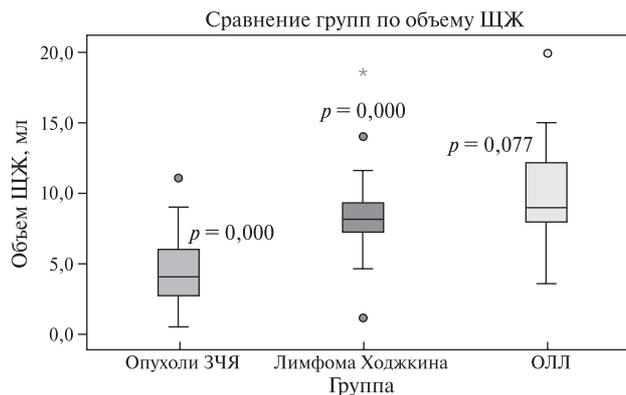


Рис. 2. Объем ЩЖ в исследуемых группах. Значение *p* определено по критерию Манна–Уитни.

переменных проводился методом линейной корреляции по Пирсону. Прогностическая модель выработана методом линейной регрессии. Различающая способность методики графически представлена в виде ROC-кривой с рассчитанной площадью покрытия.

Результаты

При анализе уровня ТТГ в группах установлено, что данный показатель был выше у лиц после лечения опухолей ЗЧЯ по сравнению с пациентами после лечения лимфомы ($p = 0,034$) и после терапии ОЛЛ ($p = 0,00$). Достоверных различий по уровню св.Т₄ между группами выявлено не было ($p = 0,75$) (рис. 1).

В группе после лечения опухолей ЗЧЯ средний объем ЩЖ составил 4,58 мл, что ниже по сравнению как с другими группами (11 мл – ОЛЛ; 8,5 мл – ЛХ, в обоих случаях $p = 0,00$), так и с контролем. Группы после лечения лимфомы и после лечения ОЛЛ по объему ЩЖ между собой не различались ($p = 0,073$) (рис. 2).

Наиболее распространенной тиреоидной патологией после лечения опухолей ЗЧЯ был гипотиреоз – 58,3% (относительный риск 9,6 (95% ДИ: 2,06–44,9)). Больные из этой группы получали КСО, таким образом, в зону поражения попадала как ЩЖ (в ходе ЛТ на область шейного отдела позвоночника), так и гипофиз. Учитывая комбинированное поражение тиреоидной оси, в дальнейшем у таких больных можно прогнозировать развитие как первичного гипотиреоза, так и ТТГ-дефицита или же смешанный вариант поражения.

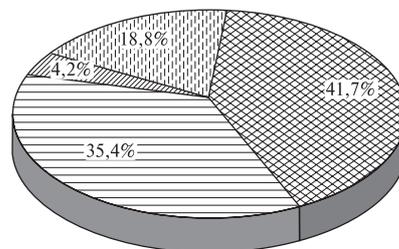
Из всех случаев гипотиреоза первичный диагностирован у 17 человек (60,72%), вторичный – у 2 (7,14%), смешанный – у 9 (18,8%) (рис. 3).

У 3 (6,25%) пациентов выявлен пангипопитуитаризм (у всех диагностирован смешанный гипотиреоз). Выпадение трех тропных функций гипофиза (гипотиреоз, гипогонадизм, дефицит соматотропного гормона (СТГ-дефицит)) обнаружено у 8 (16,7%) больных.

Факторами риска дисфункции ЩЖ в этой группе, по данным корреляционного анализа, были возраст на момент заболевания ($r = -0,323$; $p = 0,025$) и объем ЩЖ ($r = -0,446$; $p = 0,002$). Таким образом, гипотиреоз чаще выявлялся у детей, заболевших в младшем возрасте, и у лиц с меньшим объемом ЩЖ.

Пациенты после ОЛЛ, которым проводилась профилактика нейрорлейкемии, также находятся в группе риска по развитию патологии ЩЖ, так как в ходе КО в зону поражения попадает гипофиз. В ряде зарубежных работ показано, что часть рассеянного излучения захватывает и край самой ЩЖ, что теоретически может привести к развитию как ТТГ-дефицита, так и первичного гипотиреоза. Однако по нашим данным, частота вышеуказанной патологии в этой группе была значительно ниже по сравнению с группой после КСО – 9,09% (95% ДИ: 0,029–0,228), относительный риск 1,3 (95% ДИ: 0,17–9,97), и значимо не отличалась от контроля ($p = 1,0$).

Протокол лечения ЛХ помимо химиотерапии предусматривает проведение ЛТ на область пораженных лимфоузлов, что является доказанным фактором риска развития дисфункции ЩЖ в случае, если она попадает в зону прямого облучения. В исследование включались лица, получившие ЛТ на область шеи, надключичных лимфоузлов, средостения.



Нет Первичный Вторичный Смешанный

Рис. 3. Частота встречаемости нарушения функции ЩЖ у пациентов, получивших лечение по поводу опухолей ЗЧЯ.

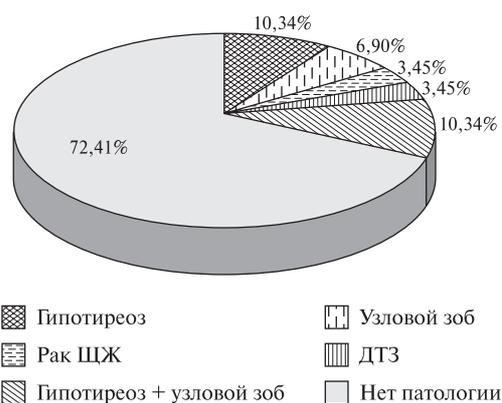


Рис. 4. Патология ЩЖ у пациентов после лечения лимфомы Ходжкина.

По данным нашей работы, патология ЩЖ после терапии ЛХ включает болезнь Грейвса, узловой зоб, гипотиреоз, вторичный радиоиндуцированный рак (рис. 4).

Гипотиреоз выявлен у 5 пациентов (17,2%, 95% ДИ: 0,05–0,363), что значимо не отличалось от группы контроля ($p = 0,423$, двусторонний критерий Фишера).

Сравнивая больных по распространенности гипотиреоза, следует отметить, что наиболее часто данная патология выявлялась у пациентов из группы после лечения опухолей ЗЧЯ (58,3%), в то время как ее распространенность в других группах значимо не отличалась от контроля.

Медиана продолжительности периода наблюдения до наступления гипотиреоза в группе после лечения опухолей ЗЧЯ составила 3 года, после лечения ЛХ – 7 лет, после лечения ОЛЛ – 10 лет ($p = 0,392$).

При проведении однофакторного корреляционного анализа во всех исследуемых группах с исключением возраста и пола (по этим показателям группы достоверно различались) выявлены связи гипотиреоза с дозой КСО ($r = 0,399$, $p = 0,000$), дозой на область ЗЧЯ ($r = 0,378$, $p = 0,000$), наличием УЗИ-патологии ($r = 0,259$, $p = 0,007$) и обратная связь с объемом ЩЖ ($r = -0,42$, $p = 0,000$). Таким образом, суммарными факторами риска развития патологии ЩЖ у пациентов, перенесших ЛТ, можно назвать дозу КСО, дозу на область ЗЧЯ, а также такие ультразвуковые признаки как неоднородность паренхимы и относительно небольшой объем ЩЖ.

Во всех группах был оценен риск развития гиподисфункции ЩЖ по методу Каплана–Майера (рис. 5). Он был значимо выше в группе после лечения опухолей ЗЧЯ ($p = 0,000$, long rank test), пациенты после лечения ОЛЛ и после лечения лимфомы по степени риска развития гипотиреоза значимо не различались ($p = 0,208$, long rank test).

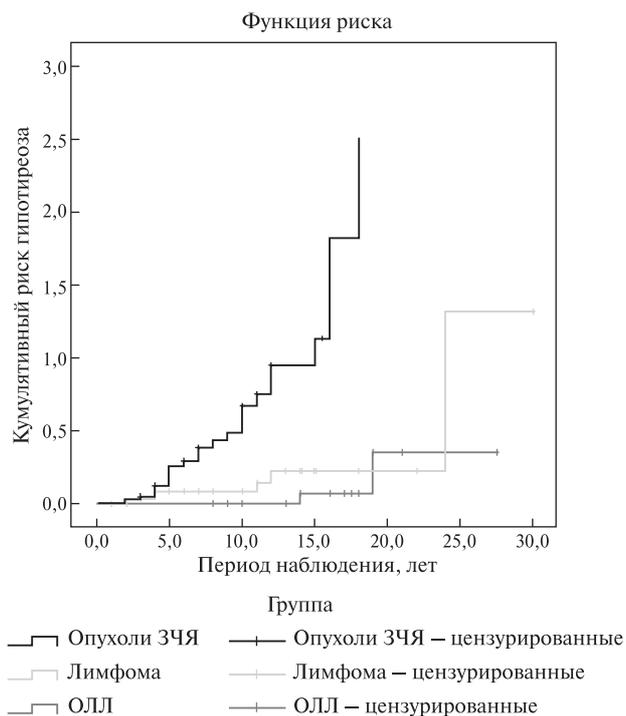


Рис. 5. Кумулятивный риск развития гипотиреоза в исследуемых группах в зависимости от продолжительности периода наблюдения.

Узловой зоб диагностирован у 8,9% пациентов после лечения опухолей ЗЧЯ, 10,34% после ОЛЛ и 20,69% после ЛХ. Различий по распространенности узловых образований как между исследуемыми группами, так и в сравнении с группой контроля выявлено не было ($p = 0,332$, χ^2). По результатам ТАБ из 6 пациентов, пролеченных по поводу ЛХ, с узловыми образованиями у 4 верифицирован коллоидный зоб, у 1 больного (3,45%) через 14 лет после облучения области шеи и средостения мы диагностировали папиллярный рак ЩЖ. Факторами риска развития узловых образований являлись: возраст на момент заболевания, длительность периода наблюдения, средняя очаговая доза (СОД) на область шеи (особенно доза, которая используется при облучении с левых полей).

Структура патологии ЩЖ у пациентов после ЛТ по поводу опухолевых образований представлена на рис. 6.

Прогнозирование вероятности развития гипотиреоза у пациентов после перенесенной лучевой терапии в детском и подростковом возрасте

При корреляционном анализе выделены факторы, достоверно связанные с вероятностью развития гипотиреоза у больных, перенесших ЛТ в детском и подростковом возрасте. Они были учтены в ходе

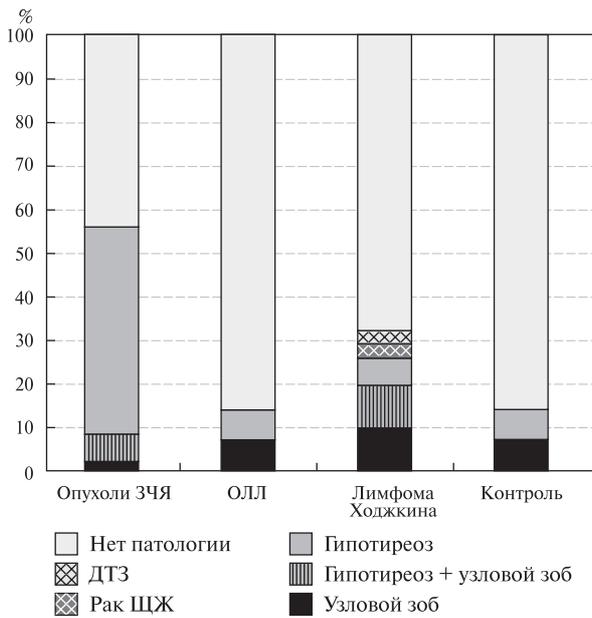


Рис. 6. Структура патологии ЩЖ в исследуемых группах.

многофакторного анализа по методу линейной регрессии: наиболее значимые из них вошли в выстроенную модель прогноза.

Получена формула для расчета прогноза:

$$\begin{aligned} \text{ПРОГНОЗ вероятности гипотиреоза} = & \text{константа } (0,141) + -0,031 \times \text{объем ЩЖ} + \\ & + 0,088 \times \text{УЗИ-патология} + \\ & + 0,207 \times \text{тип облучения} + 0,019 \times \text{доза КСО} + \\ & -0,033 \times \text{возраст на момент заболевания.} \end{aligned}$$

В представленной модели объем ЩЖ задавался в мл, УЗИ-патология определялась как неоднородность паренхимы по данным УЗИ ЩЖ и считалась равной 1, если была выявлена, и 0 – если не была.

Тип облучения считается равным 1, если проводилось КСО + буст на область ЗЧЯ, 2 – если проводилось КО, 3 – если в зону ЛТ попадала только шея, 4 – если облучались и шея, и средостение, возраст на момент начала онкологического заболевания измерялся в годах, доза КСО – в Гр.

В качестве примера возьмем воображаемого пациента, пролеченного от медуллобластомы (опухоль ЗЧЯ) в возрасте 6 лет. Ему проведено КСО в сочетании с бустом на область ЗЧЯ (что кодируется как 1)

Таблица 2. Соотношение величины прогноза с вероятностью развития гипотиреоза у пациентов, получивших ЛТ в детском и подростковом возрасте

Величина прогноза	Гипотиреоз			Вероятность развития гипотиреоза, %
	есть	нет	всего	
<0,26	33	1	34	2,9
≥0,26, но <0,56	17	13	30	43,3
<0,56	5	16	45	76,1

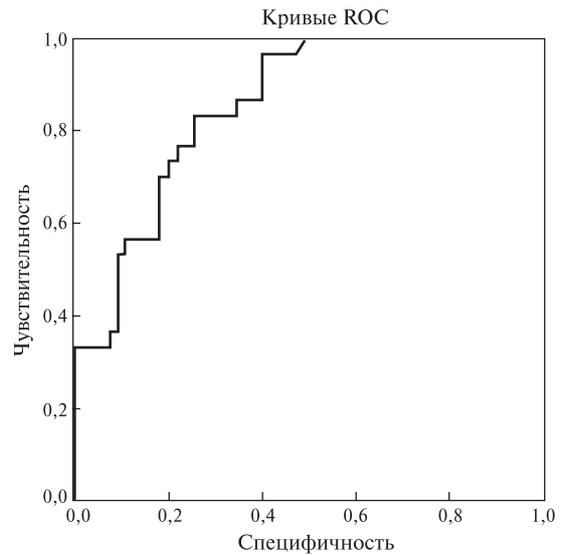


Рис. 7. ROC-кривая соотношения чувствительность/специфичность модели прогнозирования гипотиреоза у облученных пациентов. Диагональные сегменты формируются совпадениями.

в дозе 35 Гр. При обследовании: объем ЩЖ по данным УЗИ составил 2,5 мл, имеется неоднородность паренхимы (кодируется как 1).

Прогноз для данного пациента составит:

$$0,141 + -0,031 \times 2,5 + 0,088 \times 1 + 0,207 \times 1 + 0,019 \times 35 + -0,033 \times 6 = 0,825.$$

Полученная величина прогноза может быть переведена в вероятность развития гипотиреоза. В соответствии с табл. 2 рассчитанная нами величина попадает в категорию более 0,56, т.е. для данного пациента модель дает вероятность развития гипотиреоза в 76,1%.

Различающая способность разработанной методики прогнозирования показана на рис. 7. Площадь покрытия составляет 0,865, что характеризует методику как весьма качественную: повышение чувствительности сопряжено с сохранением достаточно высокой специфичности.

Обсуждение

В настоящее время в России взрослые пациенты, пролеченные в детстве от онкологических заболеваний, выпадают из поля зрения врача-эндокринолога.

Как известно, за рубежом такие больные активно включаются в национальные регистры, где их продолжает в течение длительного времени наблюдать команда специалистов. В 2013 г. в США опубликованы Long-Term Follow-Up Guidelines for Survivors of Childhood, Adolescent, and Young Adult Cancer для врачей, где рекомендуется проведение ежегодного обследования на предмет выявления отдаленных эндокринных нарушений [4]. Однако по результатам завершившегося в 2011 г. в Германии многоцентрового исследования RISK [5], несмотря на рекомендации по ежегодному скринингу тиреоидной дисфункции у детей после ЛТ, он проводился далеко не всегда. Процент пациентов, которые включались в динамическое наблюдение, варьировал в зависимости от диагноза: 78% после лечения ЛХ против 56% после лечения ОЛЛ. В России этих данных нет, но следует ожидать, что эти цифры в разы ниже европейских. Как правило, считается, что дальнейшее ведение подобных больных осуществляют онкологи. Однако большинство пациентов получают специализированное лечение (ПХТ, оперативное лечение, ЛТ) в крупных онкологических или радиологических центрах, после чего возвращаются по месту жительства, где в лучшем случае состоят на учете у педиатра или онколога. В основном врачи, ведущие таких больных в дальнейшем, не осведомлены о возможных последствиях противоопухолевой терапии, не проводят активного скрининга на предмет выявления отдаленных нарушений. Так, из 104 обследованных нами больных 42 знали о необходимости регулярного наблюдения у эндокринолога и только 10 состояли на диспансерном учете.

Тем не менее результаты проведенного нами исследования показали, что частота поражения ЩЖ у лиц после лечения онкологических заболеваний в детском и подростковом возрасте в целом значительно выше по сравнению со здоровой популяцией. Наиболее часто гипотиреоз диагностировался у пациентов после лечения опухолей ЗЧЯ (медуллобластомы, астроцитомы, примитивные нейроэктодермальные опухоли) – 58,3%, что, вероятно, связано с большей дозой, которую получает ЩЖ у этих больных в ходе ЛТ, так как в зону облучения попадает как гипофиз, так и сама железа. Причем большая часть случаев приходилась именно на первичное поражение – 60,7%. Наши данные в целом совпадают с результатами последних мировых исследований. Так, в работе S.J. Loughton и соавт. [6] и S.G. Bahl и соавт. [7] четырехлетняя кумулятивная частота развития гипотиреоза составила 65 и 52% соответственно.

Особенностью этой группы было значительное уменьшение размера ЩЖ по сравнению как с остальными группами, так и с контролем (4,75 против

11 мл; $p < 0,01$), причем значимая разница сохранялась и при исключении пациентов с гипотиреозом (5,73 против 11 мл, $p = 0,000$).

Нами проведен корреляционный анализ, в ходе которого установлено, что гипотиреоз чаще выявлялся у пациентов этой группы, заболевших в более младшем возрасте, и у людей с меньшим объемом ЩЖ. Возможно, это связано с тем, что при проведении ЛТ в младшем возрасте ЩЖ захватывает большую дозу рассеянного облучения, так как выше вероятность попадания на железу части КО в связи с иными пропорциями головы и тела, кроме того, захватывается и значительная часть краниоспинальной дозы [6]. Все это ведет к развитию и нарастанию атрофических процессов, нарушению функции фолликулярного аппарата – часть клеток железы, захватив сублетальную дозу, гибнет не сразу, а вступая в фазу митоза. Определенную роль играет и наличие у большинства детей соматотропной недостаточности, ТТГ-дефицита, нарушения ритма секреции ТТГ – все это ведет к снижению трофического влияния гормонов гипофиза на рост ЩЖ [8, 9].

По результатам проведенного нами многофакторного анализа, объем ЩЖ вошел в число 5 значимых факторов, определяющих вероятность развития гипотиреоза, на основании которых построена прогностическая модель. Она позволяет рассчитать риск развития гипотиреоза для конкретного пациента. Подобные модели были созданы для прогнозирования риска гипофункции ЩЖ у пациентов с ЛХ. Согласно данным D. Alterio и соавт. [10], при СОД на область ЩЖ 45 Гр увеличение объема ЩЖ с 15 до 20 мл приводит к снижению вероятности гипотиреоза на 5%/см. Таким образом, выраженная гипотрофия ЩЖ по данным клинического обследования или УЗИ является для врача сигналом к определению уровня тиреоидных гормонов.

Частота гипотиреоза у пациентов после лечения ЛХ была значимо ниже по сравнению с группой после лечения опухолей ЗЧЯ и составила 17,2% ($p = 0,001$). Вероятно, это связано с тем, что пациенты из группы ЛХ были старше на момент проведения ЛТ (средний возраст заболевания – $16,1 \pm 2,14$ года), ЩЖ успела сформироваться в нормальных размерах, что обеспечило в дальнейшем наличие большего резерва тиреоидной ткани. Кроме того, ЛТ затрагивала непосредственно зону шеи, в то время как гипофиз у этих пациентов оставался интактным.

У больных из группы ОЛЛ частота встречаемости патологии ЩЖ в целом не отличалась от группы контроля, что, вероятнее всего, связано с небольшой дозой, используемой при КО (12–18 Гр), которая не оказывает повреждающего действия на гипофиз [11].

По данным анализа функции риска гипотиреоза, уже через 4 года после завершения КСО и далее по мере увеличения периода наблюдения отмечается значимый рост частоты гипофункции ЩЖ у пациентов после лечения опухолей ЗЧЯ по сравнению с остальными группами ($p = 0,00$). Риск развития гипотиреоза после ОЛЛ несколько повышался через 14 и 18 лет после завершения лечения, в то время как у пациентов после ЛТ на область шеи и средостения некоторое увеличение риска гипотиреоза отмечается через 11 лет после завершения терапии.

В нашем исследовании у одного пациента выявлен вторичный радиоиндуцированный рак спустя 14 лет после завершения облучения. Подобные данные были получены в исследовании 1380 пациентов с ЛХ [12]: неоплазии ЩЖ выявлены у 19 (1,4%) больных при медиане наблюдения 15,3 года (4,2–29,7 года).

Заключение

Таким образом, полученные нами результаты свидетельствуют о высокой распространенности патологии ЩЖ у пациентов, перенесших лучевую терапию по поводу онкологических заболеваний в детстве, а также о необходимости разработки новых протоколов лечения пациентов с опухолями ЗЧЯ, использования современного оборудования для проведения лучевой терапии и индивидуального подбора доз с целью уменьшения влияния на ЩЖ, создания мультидисциплинарной команды врачей для дальнейшего ведения подобных больных.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование проведено при поддержке гранта Министерства образования РФ от 23 октября 2012 г. № 8801 по теме “Медико-социальная реабилитация мужчин и женщин, перенесших онкологические заболевания в детстве”.

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов (двойственности) интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Список литературы

1. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2013. Atlanta: American Cancer Society; 2013.
2. Злокачественные новообразования в России в 2012 году (заболеваемость и смертность). / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – М.: ФГБУ “МНИОИ им. П.А. Герцена” Минздрава России, 2014. [Malignant neoplasms in Russia in 2012 (morbidity and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: FGBU “MNI OI im. P.A. Gertsena” Minzdrava Rossii, 2014.]
3. Hudson MM, Ness KK, Gurney JG, Mulrooney DA, Chemaitilly W, Krull KR, et al. Clinical Ascertainment of Health Outcomes Among Adults Treated for Childhood Cancer. *JAMA*. 2013;309(22):2371. doi: 10.1001/jama.2013.6296
4. Children’s oncology group Long-Term Follow-Up Guidelines for Survivors of Childhood, Adolescent, and Young Adult Cancer Version 4.0; 2013. Available from: <http://www.survivorshipguidelines.org/>
5. Bolling T, Geisenheiser A, Pape H, Martini C, Rube C, Timmermann B, et al. Hypothyroidism after Head-and-Neck Radiotherapy in Children and Adolescents: Preliminary Results of the “Registry for the Evaluation of Side Effects after Radiotherapy in Childhood and Adolescence” (RiSK). *International Journal of Radiation Oncology*Biolog*Physics*. 2011;81(5):e787-e791. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.10.037
6. Laughton SJ, Merchant TE, Sklar CA, Kun LE, Fouladi M, Broniscer A, et al. Endocrine Outcomes for Children with Embryonal Brain Tumors after Risk-Adapted Craniospinal and Conformal Primary-Site Irradiation and High-Dose Chemotherapy with Stem-Cell Rescue on the SJMB-96 Trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2008;26(7):1112-1118. doi: 10.1200/jco.2008.13.5293
7. Bahl SG, Bartels UU, Hodgson DC, Millar B, Parent A, Le L, et al. Endocrine complications in children treated for medulloblastoma or ependymoma using radiation therapy. Outcomes in the CT-planning era. *Journal of Clinical Oncology*, 2009 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). 2009;27(15S) (May 20 Supplement): 10064
8. Faglia G, Bitensky L, Pinchera A, Ferrari C, Paracchi A, Beck-Peccoz P, et al. Thyrotropin Secretion in Patients with Central Hypothyroidism: Evidence for Reduced Biological Activity of Immunoreactive Thyrotropin*. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1979;48(6):989-998. doi: 10.1210/jcem-48-6-989
9. Glatstein ELI, McHardy-Young S, Brast N, Eltringham JR, Kriss JP. Alterations in Serum Thyrotropin (TSH) and Thyroid Function Following Radiotherapy in Patients with Malignant Lymphoma. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1971;32(6):833-841. doi: 10.1210/jcem-32-6-833
10. Alterio D, Jereczek-Fossa BA, Franchi B, D’Onofrio A, Piazzini V, Rondi E, et al. Thyroid disorders in patients treated with radiotherapy for head-and-neck cancer: A retrospective analysis of seventy-three patients. *International Journal of Radiation Oncology*Biolog*Physics*. 2007;67(1):144-150. doi: 10.1016/j.ijrobp.2006.08.051
11. de Fine Licht S, Winther JF, Gudmundsdottir T, Holmqvist AS, Bonnesen TG, Asdahl PH, et al. Hospital contacts for endocrine disorders in Adult Life after Childhood Cancer in Scandinavia (ALiCCS): a population-based cohort study. *The Lancet*. 2014;383(9933):1981-1989. doi: 10.1016/s0140-6736(13)62564-7
12. Bhatia S, Yasui Y, Robison LL, Birch JM, Bogue MK, Diller L, et al. High Risk of Subsequent Neoplasms Continues with Extended Follow-Up of Childhood Hodgkin’s Disease: Report from the Late Effects Study Group. *Journal of Clinical Oncology*. 2003;21(23): 4386-4394. doi: 10.1200/jco.2003.11.059