

The primary factors of risk of development cardiac pathologies in Hodgkin's disease*P. Podolsky, P. Dacenko, G. Panshin, V. Sotnikov, Y. Melnik, A. Ivashin, V. Bojenko***SUMMARY**

The computer database in view of variety combined treatment protocols at 1573 patients with I–IV stages Hodgkin's disease is created. The results of the analysis have shown, that primary factors of risk of development cardiac pathologies are early radiotherapy reactions (pneumonitis) and a pulmonary irradiation. Revision of a level total doses after modern modes of chemotherapy is necessary, as doses on all volume of the lymphatic collector, exceeding 30 Gy, are potentially dangerous to development heavy cardiac pathologies. At the same time, local irradiation (zones reductions fields) up to higher level doses (36–44 Gy) at presence of residual tumor weight is the most adequate method of preventive maintenance of local relapse and does not increase risk of development of complications in the subsequent.

The offered approaches will help to come nearer to the individual forecast of development cardiac pathologies at Hodgkin's disease.

Keywords:

Hodgkin's disease, the multiple parameter analysis, pneumonitis, radiotherapy.

Russian Scientific Roentgen Radiological Center, Rosmedtechnology, Moscow

Контакты: pdacenko@rambler.ru

Принято в печать: 17 февраля 2009 г.

Основные факторы риска развития кардиальной патологии при лимфоме Ходжкина*П. Н. Подольский, П. В. Даценко, Г. А. Паньшин, В. М. Сотников, Ю. Д. Мельник, А. В. Ивашин, В. К. Боженко***РЕФЕРАТ**

Создана компьютерная база данных с учетом многообразия различных вариантов комбинированного лечения у 1573 больных с I–IV стадией лимфомы Ходжкина. Согласно результатам анализа, главными факторами риска развития кардиальной патологии являются облучение легочной ткани и ранние лучевые реакции (пневмонит). Необходим пересмотр уровня суммарных очаговых доз (СОД) после современных режимов химиотерапии, поскольку дозы на весь объем лимфатического коллектора, превышающие 30 Гр, являются потенциально опасными для развития тяжелой кардиальной патологии. В то же время локальное доведение СОД до более высокого уровня при наличии остаточной опухолевой массы служит наиболее адекватным методом профилактики местного рецидива и не повышает риск развития осложнений в последующем.

Предложенные подходы помогут приблизиться к индивидуальному прогнозу развития кардиальной патологии при лимфоме Ходжкина.

Ключевые слова

лимфома Ходжкина, многопараметрический анализ, пневмонит, лучевая терапия.

ВВЕДЕНИЕ

По данным Стэнфордского университета, в структуре смертности больных с лимфомой Ходжкина 2-е место после прогрессирования (41 %) занимают вторичные опухоли (26 %), третьи — сердечно-сосудистые заболевания (16 %). При этом первые 15 лет наблюдения преобладает летальность от самого заболевания, в последующем кривая образует плато, а смертность от осложнений лечения продолжает нарастать и к 30 годам наблюдения вдвое превосходит летальность от лимфомы Ходжкина.¹

Однако летальность после комбинированного лечения лимфомы Ходжкина не ограничивает список неудач лечения. Чаще встречаются осложнения, не приводящие к смерти, но серьезно снижающие качество жизни пациентов, излеченных от лимфомы Ходжкина. К ним в первую

очередь можно отнести кардиальную и легочную патологию.

Бессимптомные перикардиты отмечаются у 50 % больных, получавших лучевую терапию, и выявляются лишь при УЗИ.² По данным Стэнфордской клиники, при суммарной очаговой дозе (СОД) на средостение менее 36 Гр перикардиты не отмечаются, при СОД > 50 Гр они диагностируются в 43 % случаев.³

Ведущую роль в возникновении инфаркта миокарда приписывают лучевой терапии. По данным EORTC, через 10 лет наблюдения в группе больных, получивших облучение средостения, инфаркт развился в 3,9 % случаев, в группе без облучения инфарктов не было.⁴ В крупном исследовании американских и канадских центров относительный риск смерти от инфаркта миокарда среди больных с облученным средостением составил 2,56 по сравнению с 0,97 в группе без лучевой

терапии.⁵ Сходные данные получены в Стэнфорде: 4,1 — в группе больных, получивших более 30 Гр на средостение, и 1,7 — в группе без облучения средостения или с СОД менее 30 Гр.⁶ По данным этих авторов, риск смерти от инфаркта миокарда у больных с лимфомой Ходжкина, получивших облучение средостения, возрастает с увеличением сроков наблюдения. Относительный и абсолютный риск за первые 5 лет наблюдения составляет 2,0 и 6,4 соответственно, через 20 лет — 5,6 и 70,6.

При использовании современных методик лучевой терапии число пневмонитов снизилось с 20 до 5 %. Обычно пневмониты развиваются через 3–6 мес. после лучевой терапии, фиброз — через 9–12 мес. Схема АВВД в сочетании с лучевой терапией на средостение приводит к изменениям в легочной ткани у 49 % больных, МОРР и ее аналоги — у 15 %.¹ При этом надо учитывать, что частота угрожающих жизни больного пневмонитов при схеме АВВД в несколько раз меньше, чем частота вторичных злокачественных новообразований после применения алкилирующих препаратов (МОРР).²

При рассмотрении причин возможных неудач лечения использование простых статистических критериев чаще всего является поверхностным и не позволяет прогнозировать их возникновение. Использование многопараметрического анализа помогает выявить невидимые на первый взгляд закономерности.⁷

МЕТОДЫ

В компьютерной базе данных Российского научного центра рентгенорадиологии Росмедтехнологий (РНЦРР) состоит 1573 пациента, получавших специальное лечение по поводу лимфомы Ходжкина. Условно их можно разделить на две «временные» группы. С 1980 по 1992 г. у 604 пациентов использовались программы лечения, принятые в те годы: чисто лучевое или комбинированное лечение с применением 4-компонентных режимов химиотерапии (СОРР или МОРР). У 969 больных, получивших лечение в РНЦРР с 1990 г., проводились современные режимы химиотерапии (СОРР(МОРР)/АВВД, АВВД, ВЕАСОРР, СНОРР(СНОД)/АВВД, СЕА/АВВД) в сочетании с лучевой терапией: (суб)радикальная, локальные программы, как стандартная, так и с поэтапным зональным сокращением полей, а также у ряда больных с органным облучением.

В базу данных вошло более 350 различных факторов у каждого получившего лечение больного, отражавшие первичную распространенность заболевания, методику лечения, его эффективность и неудачи. Для анализа кардиальной токсичности применяли дискриминантный анализ и анализ средних величин с использованием критерия Стьюдента (*t*-критерий для независимых выборок).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Современные подходы к комбинированному лечению лимфомы Ходжкина позволили достоверно повысить показатели 20-летней общей выживаемости примерно на 20 %; по данным РНЦРР, показатель общей выживаемости в указанные сроки близок к 80 %.

Обращает на себя внимание резкое снижение показателей актуальной выживаемости после 20 лет наблюдения в группе больных, получавших лечение по программам, принятым в 1980-е годы (20-летняя общая выживаемость — 60 %, 30-летняя — 20 %). Отдаленные результаты современных программ, созданных в 1990-е годы, пока достоверно не изучены из-за недостаточно длительных сроков наблюдения,

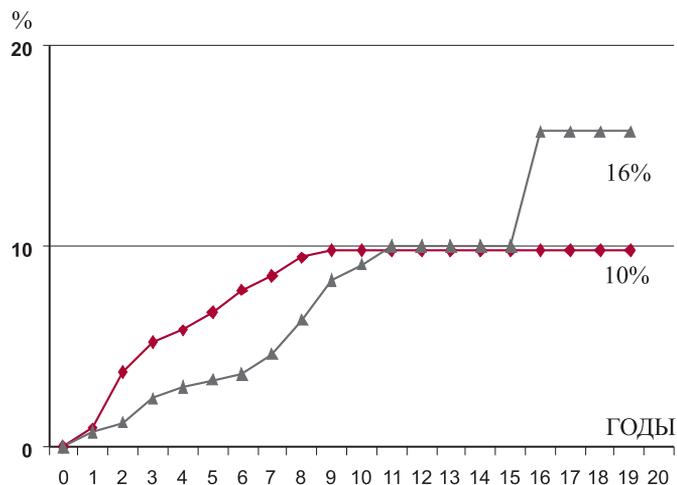


Рис. 1. Летальность от лимфомы Ходжкина и осложнений специального лечения после современных программ комбинированного лечения: красная кривая — летальность от лимфомы Ходжкина; серая — летальность от осложнений лечения

однако очевидная тенденция со значимым снижением продолжительности жизни после 20 лет наблюдения у больных, получавших лечение в 1980-е годы, настораживает.

На материале современных протоколов комбинированного лечения нами подтверждено существование перекреста кривых летальности в 10–15-летние сроки наблюдения; после 9 лет кривая смертности от лимфомы Ходжкина образует плато, а смертность от осложнений лечения продолжает нарастать после 15 лет наблюдения. Результаты представлены на рис. 1.

Первые 10 лет наблюдения преобладает смертность от лимфомы Ходжкина, наибольший разрыв в показателях приходится на 5–6 лет (примерно в 2 раза). Необходимо отметить, что внедрение современных протоколов комбинированного лечения привело к снижению летальности от лимфомы Ходжкина в 10-летние сроки с 22,5 до 9,9 %.

По данным РНЦРР, после современных программ комбинированного лечения (СОРР(МОРР)/АВВД, АВВД, ВЕАСОРР, СНОРР(СНОД)/АВВД, СЕА/АВВД) летальность от сердечно-сосудистых заболеваний составила 1,75 % (17 из 969 больных), кардиальные осложнения, требующие постоянной медикаментозной коррекции, зафиксированы в 2,78 % случаев (27 из 969 больных). Структура кардиальной патологии представлена в табл. 1.

Таблица 1. Кардиальные осложнения после современных программ комбинированного лечения лимфомы Ходжкина (*n* = 969)

Осложнение	Число осложнений		Летальность, %
	абс.	%	
Инфаркт миокарда	10	1,03	90
Острая сердечная недостаточность	6	0,62	100
Тромбоземболия	1	0,1	100
Недостаточность кровообращения II–III степени	5	0,51	20
Перикардит (до 300 мл)	41	4,2	0
Перикардит (> 300 мл)	9	0,92	33,3
Дыхательная недостаточность II–III степени	9	0,92	33,3
Плеврит	22	2,27	13,6
Фиброз легкого	4	0,41	0
Пневмоторакс	6	0,62	0

Факторы риска развития кардиальной патологии при лимфоме Ходжкина (анализ средних величин)

1. Первичное распространение процесса при лимфоме Ходжкина. Определенное значение для развития кардиальных осложнений, требующих постоянной

медикаментозной коррекции после современных протоколов комбинированного лечения, имеет первичное распространение лимфомы Ходжкина в грудной полости. Достоверными факторами риска являются объем поражения лимфатических узлов корней легких ($p = 0,0007$), очаговое или диффузное вовлечение легочной ткани ($p = 0,002$), экстранодальное поражение легочной ткани — стадия E ($p = 0,04$) и наличие плеврита у первичного пациента до лечения ($p = 0,012$). Медиастинально-торакальный индекс ($p = 0,49$) и поперечный размер пораженных медиастинальных лимфатических узлов (абсолютные значения) статистического значения не имели ($p = 0,408$).

Также достоверное влияние оказывали большое число пораженных лимфатических зон ($p = 0,024$) у первичного больного, распространенные стадии заболевания ($p = 0,025$) и наличие симптомов интоксикации ($p = 0,015$), увеличивая частоту кардиальных осложнений. Число вовлеченных лимфатических областей ($p = 0,301$), массивно пораженных лимфатических зон различных лимфатических коллекторов ($p = 0,078$) статистического значения не имело. Критерий «зона» используется в стадировании лимфомы Ходжкина, «область» — при определении прогностической группы. В связи с тем, что понятие «поражение 3 лимфатических областей и более» неоднозначно трактовалось разными исследователями, было уточнено, что зона — наиболее «малая» анатомическая единица. Область — более широкое понятие и включает в себя одну или более зон (V конференция по лимфоме Ходжкина в сентябре 2001 г. в Кельне).

Необходимо подчеркнуть, что развитие тяжелой кардиальной патологии связано не с первичной распространенностью заболевания, а с последующими методиками лечения, более интенсивными при распространенных стадиях лимфомы Ходжкина.

2. Прочие факторы риска кардиальных осложнений при лимфоме Ходжкина. Кардиальная патология диагностируется в среднем через 9 лет после начала современных программ комбинированного лечения, при этом чем больше срок наблюдения за пролеченными больными, тем вероятнее развитие осложнений ($p = 0,025$).

По нашим данным, для возникновения тяжелой кардиальной патологии возраст, в котором проводилось лечение ($p = 0,524$), в т. ч. и по различным возрастным интервалам, пол ($p = 0,391$) и гистологические варианты лимфомы Ходжкина ($p = 0,957$) не являются значимыми факторами риска.

3. Лекарственный этап лечения при лимфоме Ходжкина. Существенного влияния на развитие кардиальных осложнений, требующих постоянной медикаментозной коррекции, современные режимы химиотерапии не оказывают. При использовании стандартных доз цитостатиков у больных с 4–8 курсами химиотерапии не выявлено достоверных различий для режимов MOPP ($p = 0,256$), COPP ($p = 0,329$), ABVD ($p = 0,057$), BEACOPP ($p = 0,138$), числа курсов химиотерапии ($p = 0,659$) и суммарной дозы доксорубицина ($p = 0,633$), не достигающей критического значения.

Сходные данные получены германской группой по изучению лимфомы Ходжкина: кардиотоксическим свойством стандартные программы химиотерапии не обладают, т. к. в лекарственных протоколах суммарная доза адриамицина ниже предельной и кардиомиопатии крайне редки.²

4. Лучевой этап лечения при лимфоме Ходжкина. Весомое значение в развитии кардиальных осложнений после современных протоколов комбинированного лечения имеет методика и объем лучевой терапии.

Радиологическая школа РНЦПР с более чем полувековым опытом лучевого лечения лимфомы Ходжкина

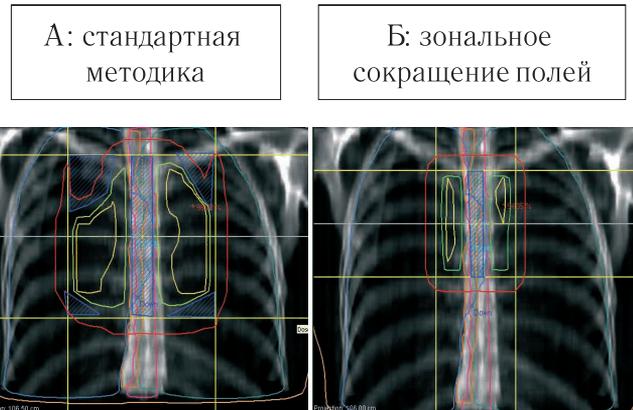


Рис. 2. Дозное распределение на уровне верхних отделов средостения при стандартной методике (А, размер полей 13 × 14 см) и зональном сокращении поля (Б, размер полей 7 × 8 см)
красный — 10 % изодозы
зеленый — 80 % изодозы
желтый — 90 % изодозы

разработала оригинальную программу лучевой терапии с поэтапным зональным сокращением размеров полей,⁸ которая приводит к весоному уменьшению объема мишени и снижению суммарной интегральной дозы радиационного воздействия. Иллюстрацией уменьшения объема мишени служит дозное распределение на уровне верхних отделов средостения при облучении внутригрудного лимфатического коллектора (рис. 2).

На представленном рис. 2 видно, что сокращение размера поля в процессе облучения внутригрудного лимфатического коллектора приводит к значительному уменьшению объема мишени и снижению суммарной интегральной дозы радиационного воздействия.

Поэтапное зональное сокращение полей по сравнению со стандартной методикой облучения позволило достоверно снизить число местных рецидивов до 1–3 % и практически решить проблему тяжелых легочных и кардиальных осложнений на протяжении 10-летнего срока наблюдения после окончания специального лечения (летальность от кардиальной патологии менее 1 %).

В целом, по данным РНЦПР, использование методики поэтапного зонального сокращения полей достоверно снижает риск развития кардиальной патологии ($p = 0,001$).

Одним из важнейших факторов развития кардиальных осложнений является облучение легочной ткани. Анализ показал, что облучение легочной ткани ($p = 0,0000001$), в т. ч. и локальное ($p = 0,0000001$), достоверно повышает риск развития кардиальной патологии.

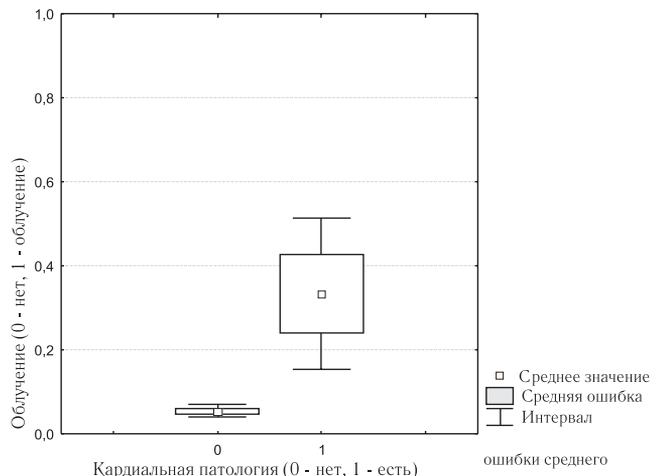


Рис. 3. Развитие кардиальной патологии в зависимости от облучения легочной ткани при лимфоме Ходжкина

В группе больных с облучением легочной ткани вероятность кардиальных осложнений составила $0,33 \pm 0,09$ (из 27 больных с кардиальной патологией облучение легочной ткани проведено в 9 случаях), без кардиальной патологии — $0,05 \pm 0,02$ (из 848 больных с отсутствием кардиальной патологии облучение легочной ткани проводилось у 50). Таким образом, вероятность развития кардиальной патологии после облучения легочной ткани в 6,5 раза выше, чем в группе без органного облучения, и превышает 30 %. Результаты представлены на рис. 3.

После современных режимов химиотерапии рациональный объем лучевой терапии — облучение первично пораженных лимфатических коллекторов. Оптимальная методика лечения: лучевая терапия с поэтапным зональным сокращением полей, которая является этапом комбинированного лечения, начинается через 3–4 нед. после лекарственного этапа и осуществима при облучении любого лимфатического коллектора.

Целесообразность включения в программу лучевой терапии только первично пораженных лимфатических коллекторов подтверждена проведенным в РНЦРР анализом: применение локальных программ лучевой терапии уменьшает число кардиальных осложнений по сравнению с субрадикальной программой ($p = 0,043$).

5. Суммарные очаговые дозы при лимфоме Ходжкина. Большое значение в развитии кардиальных осложнений, требующих постоянной медикаментозной коррекции, после современных протоколов комбинированного лечения имеет уровень суммарных очаговых доз (СОД).

Радиологическая школа РНЦРР в настоящее время считает обязательным облучение на первом этапе всего объема пораженного лимфатического коллектора в низких СОД (20–26 Гр) с последующим сокращением размера полей. Оптимальный уровень СОД после сокращения его размера зависит от первоначального объема опухолевой массы и степени регрессии после лекарственного этапа лечения и колеблется от 30 до 44 Гр.

При использовании многопольной методики лучевой терапии наибольший вклад в радиационное воздействие на легочную ткань и сердце имеют медиастинальные поля облучения. Однако и другие поля влияют на легочную ткань: с подмышечных полей захватывается 1–2 см периферических отделов легкого, с шейно-надключичных полей — верхушки легких, при облучении парааортальной области и селезенки в радиационную мишень неизбежно попадают наддиафрагмальные участки легких и сердца. Поэтому при оценке функциональных изменений со стороны сердечно-легочной системы интерес представляет уровень СОД на все вышеперечисленные области.

Проведенный анализ выявил ряд основных переменных, оказывающих достоверное влияние на развитие кардиальной патологии у больных с лимфомой Ходжкина: уровень СОД на зоны корней легких слева ($p = 0,000006$) и справа ($p = 0,0005$), медиастинальные лимфатические узлы ($p = 0,04$).

Уровень СОД на парааортальные лимфатические узлы ($p = 0,056$), селезенку ($p = 0,057$) имел меньшее значение. Результаты представлены в табл. 2.

Из представленных данных следует, что наибольшую значимость в развитии кардиальных осложнений имеет СОД на лимфатические узлы корня левого легкого, следовательно, эту зону можно считать индикатором последующей кардиальной патологии.

Проведенный анализ в подгруппах с различным уровнем СОД на зону корня левого легкого показал, что наибольшее влияние на развитие кардиальных осложнений имела СОД 44 Гр и более ($p = 0,000001$).

Таблица 2. Средний уровень суммарных очаговых доз в группах с наличием и отсутствием кардиальных осложнений

Зона	СОД, Гр		p
	Осложнений нет	Осложнения есть	
Шейно-надключичная	35,9	40,4	0,001
Подмышечная слева	33,7	36,9	0,014
Подмышечная справа	33,6	37,0	0,006
Медиастинальная	40,0	42,2	0,040
Корень левого легкого	35,0	41,1	0,000006
Корень правого легкого	35,2	39,8	0,0005
Парааортальная	32,5	34,8	0,056
Селезенка	32,7	35,1	0,057

В подгруппе больных с лимфомой Ходжкина и уровнем СОД на зону корня левого легкого менее 30 Гр риск развития кардиальных осложнений оказался самым низким и составил 0 % (0 из 140 пациентов; $p = 0,015$ по сравнению с более высоким уровнем СОД).

В подгруппе больных с уровнем СОД на зону корня левого легкого в диапазоне от 30 до 35 Гр риск развития кардиальных осложнений составил 1,18 % (2 из 169 пациентов; $p = 0,19$ по сравнению с подгруппой СОД ≤ 30 Гр и $p = 0,027$ по сравнению с более высоким уровнем СОД).

В подгруппе больных с уровнем СОД на зону корня левого легкого в диапазоне от 36 до 39 Гр риск развития кардиальных осложнений составил 2,41 % (5 из 207 пациентов; $p = 0,09$ по сравнению с подгруппой СОД ≤ 36 Гр и $p = 0,022$ по сравнению с более высоким уровнем СОД).

В подгруппе больных с уровнем СОД на зону корня левого легкого в диапазоне от 40 до 43 Гр риск развития кардиальных осложнений составил 2,53 % (2 из 79 пациентов; $p = 0,42$ по сравнению с подгруппой СОД ≤ 40 Гр и $p = 0,07$ по сравнению с более высоким уровнем СОД).

В подгруппе больных с уровнем СОД на зону корня левого легкого 44 Гр и более риск развития кардиальных осложнений оказался в несколько раз выше и составил 8,7 % (18 из 207 пациентов; $p = 0,000001$ по сравнению с более низким уровнем СОД).

5%-й уровень пневмонитов, не требующих медикаментозной коррекции, достигается при СОД около 30 Гр, при дальнейшей эскалации дозы число пневмонитов увеличивается вдвое (10 % при СОД 44 Гр; $p = 0,0082$). Пневмониты с тяжелым клиническим течением (необходимость назначения антибиотиков и глюкокортикоидов) диагностируются только в диапазоне СОД от 36 до 44 Гр ($p = 0,0042$). Уровень пневмонитов составляет 1,5 % при СОД 36 Гр и достигает 3,5 % при СОД 44 Гр.

Процент легких и тяжелых пневмонитов в зависимости от СОД на зону корня левого легкого представлен на рис. 4.

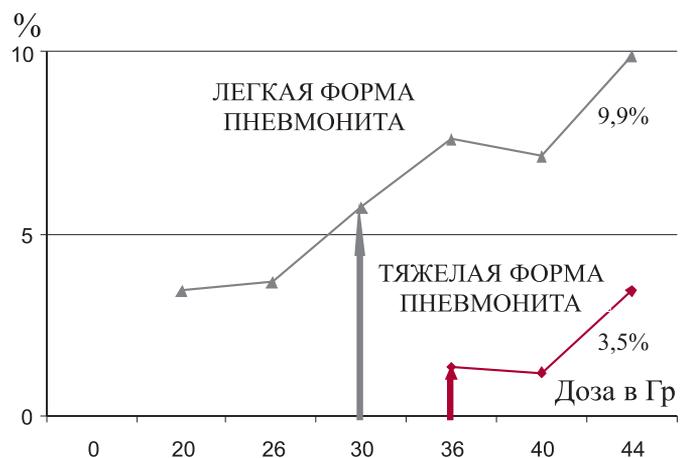


Рис. 4. Количество легких и тяжелых пневмонитов в зависимости от суммарной очаговой дозы на зону корня левого легкого

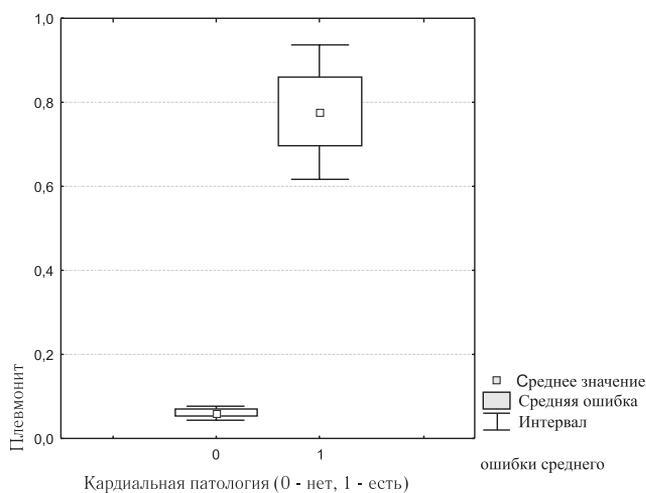


Рис. 5. Развитие кардиальной патологии в зависимости от ранних лучевых реакций при лимфоме Ходжкина

Из представленных данных следует, что повышение СОД > 36 Гр на зону корня левого легкого после современных режимов химиотерапии нецелесообразно, высокие дозы применимы только при чисто лучевом лечении или при остаточных лимфатических узлах более 3 см у пациентов молодого возраста и только сокращенными полями.

6. Ранние лучевые реакции при лимфоме Ходжкина. Наибольшую роль в прогнозе кардиальных осложнений имеют ранние лучевые реакции, при этом основным фактором риска последующей кардиальной патологии оказался пневмонит.

Проведенный анализ выявил ряд высокодостоверных переменных: пневмонит ($p = 0,0000001$) с легким ($p = 0,0000001$) и тяжелым ($p = 0,0000001$) течением, эзофагит ($p = 0,00002$). Результаты представлены на рис. 5.

Наличие пневмонита позволяет предсказать кардиальные осложнения в 81,5 % случаев (22 из 27 эпизодов кардиальных осложнений были правильно интерпретированы), отсутствие кардиальных осложнений — в 94 % (797 из 848 эпизодов правильно интерпретированы).

Из представленных данных следует, что при наличии пневмонита любой степени выраженности после современных протоколов комбинированного лечения следует ожидать серьезные кардиальные осложнения при сроках наблюдения до 10 лет примерно у 3 % пациентов, излеченных от лимфомы Ходжкина.

Летальность от кардиальных осложнений

Как указывалось выше, на возникновение кардиальной патологии, связанной с лучевой терапией, возраст на момент начала комбинированного лечения влияния не оказывал. Однако возраст на момент начала комбинированного лечения явился достоверным фактором риска, оказывающим влияние на летальность от кардиальной патологии.

В группе с отсутствием летальности средний возраст больных составил 30,9 года, в группе, в которой отмечалась кардиальная летальность, он был выше — 43,3 года ($p = 0,00005$). Проведенный анализ в различных возрастных подгруппах показал, что наибольший риск развития летальных кардиальных осложнений наблюдался у больных, получавших лучевую терапию на средостение в возрасте старше 45 лет ($p = 0,000051$). В подгруппе больных с лимфомой Ходжкина в возрасте до 30 лет риск развития летальных кардиальных осложнений оказался самым низким и составил 0,42 % (2 из 468 пациентов; $p = 0,0009$ по сравнению со старшей возрастной группой). В подгруппе с возрастным ин-

тервалом 30–45 лет риск развития летальных кардиальных осложнений составил 2,15 % (6 из 278 пациентов; $p = 0,026$ по сравнению с группой до 30 лет и $p = 0,037$ по сравнению с группой старше 45 лет). В подгруппе больных с лимфомой Ходжкина в возрасте старше 45 лет риск развития летальных кардиальных осложнений оказался самым высоким и составил 6,2 % (8 из 129 пациентов; $p = 0,00005$ по сравнению с младшей возрастной группой).

Возможно, облучение всего объема лимфатического коллектора (в первую очередь, внутригрудного) у пациентов в возрасте старше 45 лет нецелесообразно из-за более высокого риска последующей кардиальной патологии, в т. ч. и летальных осложнений. В первичный объем радиационного воздействия должны включаться первично пораженные зоны до СОД 20 Гр, радиационная мишень для доз более 20 Гр — остаточные лимфатические узлы.

Статистически значимым фактором для последующей летальности является пол ($p = 0,008$): мужчины умирают в 2 раза чаще женщин от кардиальных осложнений.

Наибольшую роль в прогнозе летальности имеют ранние лучевые реакции, при этом основным статистически значимым фактором оказался пневмонит ($p = 0,0000001$). Тяжесть клинических проявлений не являлась независимым фактором: легкая форма ($p = 0,000043$), тяжелая форма пневмонита ($p = 0,000059$). Значимость эзофагита была низкой ($p = 0,598$).

Важным фактором, влияющим на летальность от кардиальной патологии, оказалось тотальное облучение ткани легкого ($p = 0,005$), а локальное облучение статистической значимости не имело ($p = 0,438$).

Статистическую значимость в развитии летальных кардиальных осложнений после современных протоколов комбинированного лечения имеет уровень СОД на парааортальную область ($p = 0,007$) и селезенку ($p = 0,027$), превышающий 36 Гр.

Не отмечено различий в уровне СОД на медиастинальные лимфатические узлы ($p = 0,84$), лимфатические узлы корня легких ($p > 0,05$), шейно-надключичные ($p = 0,68$), подмышечные ($p > 0,05$) лимфатические узлы. Также не имеет значения объем ($p = 0,28$) и методика ($p = 0,13$) лучевой терапии.

Существенного влияния на развитие летальных кардиальных осложнений современные режимы химиотерапии, в т. ч. и количество курсов ($p = 0,14$), не оказывают. Пограничные различия зафиксированы лишь для режима ABVD ($p = 0,07$).

Любопытно, что, по данным проведенного анализа, фактор наличия кардиальных осложнений, требующих постоянной медикаментозной коррекции, рассмотренный выше, не имеет прогностической значимости в летальности от сердечно-сосудистых заболеваний ($p = 0,485$). Из 17 пациентов, умерших от кардиальной патологии после комбинированного лечения лимфомы Ходжкина, ни один больной не входил в группу с наличием кардиальных осложнений, требующих постоянной медикаментозной коррекции. Эти данные диктуют целесообразность более тщательного кардиального обследования пациентов, излеченных от лимфомы Ходжкина и имеющих неблагоприятные прогностические факторы для развития кардиальных осложнений (возраст, лучевая терапия на средостение и др.).

Согласно результатам проведенного анализа, главными факторами летальности от кардиальных осложнений являются развитие пневмонита любой степени выраженности, высокие СОД на парааортальную область и селезенку, тотальное облучение легочной ткани, пожилой возраст и мужской пол.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Что важнее: излечение больного от лимфомы Ходжкина с помощью интенсивных программ комбинированного лечения с последующим высоким риском развития летальных осложнений или борьба за снижение частоты рецидивов? Низкие отдаленные результаты протоколов лечения, распространенных в России в 70–80-е годы прошлого века, связаны главным образом с высокой смертностью от лимфомы Ходжкина: в 20-летний срок после окончания специального лечения, по данным РНЦРР, из 604 умерло 109 пациентов. До настоящего времени летальность от осложнений влияет на показатель смертности в меньшей степени (умерло 59 пациентов). Поэтому излечение от лимфомы Ходжкина остается важнейшей задачей научных исследований. Значение смертности от осложнений возрастает со снижением смертности от основного заболевания. Полученные результаты заставили коренным образом пересмотреть программы специального лечения лимфомы Ходжкина. Современные подходы к комбинированному лечению повысили показатели 20-летней выживаемости примерно на 20 %, однако лишь 30–40-летние результаты позволят сделать окончательный вывод об их эффективности и токсичности.

Что сильнее вредит больному: больший объем лекарственной или лучевой терапии? Приведенные данные свидетельствуют о большем вкладе лучевой терапии в развитии кардиальной патологии. Однако программы лучевой терапии совершенствуются, внедренная в РНЦРР методика с поэтапным зональным сокращением полей позволила в 3 раза снизить уровень кардиальной патологии в 10-летний срок после комбинированного лечения.⁸

На сегодняшний день адекватным объемом лучевой терапии представляется облучение первично пораженных лимфатических областей. Необходим пересмотр уровня СОД после современных режимов химиотерапии, дозы на весь объем лимфатического коллектора более 30 Гр являются потенциально опасными для развития тяжелой кардиальной патологии. В то же время локальное доведение СОД до более высокого уровня при наличии остаточной опухолевой массы — наиболее адекватный метод профилактики местного рецидива и, по нашему мнению, не повышает риск развития осложнений в последующем.

ЛИТЕРАТУРА

1. *De Vita V. T., Hellman S., Rosenberg S. A.* Cancer: Principles Practice of Oncology, 4th ed. — Philadelphia, 1993. — Vol. 2. — P. 1819–1858.
2. *Diehl V.* International Practice and Research Hodgkin's disease. Bailliere's Clinical Hematology, 1996.
3. *Mauch P. V., Armitage J. D., Diehl V.* et al. Hodgkin's disease. — Philadelphia, 1999.
4. *Cosset J. M., Henry-Amar M., Pellae-Cosset B.* et al. Pericarditis and myocardial infarctions after Hodgkin's disease therapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1991; 21: 447–9.
5. *Boivin J. F., Hutchison G. B., Lubin J. H., Mauch P.* Coronary artery disease mortality in patients treated for Hodgkin's disease. *Cancer* 1992; 69: 1241–7.
6. *Hancock S. L., Hoppe R. T.* Long-term complications of treatment and causes of mortality after Hodgkin's disease. *Semin. Radiat. Oncol.* 1996; 6: 225.
7. *Боженко В. К.* Многопараметрический анализ лабораторных показателей крови для получения диагностической информации в экспериментальной и клинической онкологии: Автореф. ... дис. д-ра мед. наук. — М., 2004.
8. *Даценко П. В., Паньшин Г. А., Сотников В. М., Мельник Ю. Д., Ивашин А. В., Подольский П. Н.* Новые программы комбинированного лечения лимфомы Ходжкина. *Онкогематология* 2007; 4: 27–35.