

КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА
И ЛЕЧЕНИЕ ЛИМФОИДНЫХ
ОПУХОЛЕЙ

LYMPHOID
MALIGNANCIES

Влияние противоопухолевой лекарственной и лучевой терапии на состояние щитовидной железы у больных лимфомой Ходжкина в отдаленные сроки наблюдения

С.В. Шахтарина, А.А. Даниленко, В.В. Павлов, В.С. Паршин, О.В. Тимохина, Г.А. Симакова

Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П.А. Герцена» МЗ РФ, ул. Королева, д. 4, Обнинск, Калужская область, Российская Федерация, 249036

Effects of Antitumor Chemotherapy and Radiation Therapy on Thyroid Gland in Hodgkin's Lymphoma Patients during Follow-up Observations

S.V. Shakhtarina, A.A. Danilenko, V.V. Pavlov, V.S. Parshin, O.V. Timokhina, G.A. Simakova

Medical Radiological Research Center n.a. A.F. Tsiba under the Ministry of Health of the Russian Federation, 4 Koroleva str., Obninsk, Kaluga Oblast, Russian Federation, 249036

РЕФЕРАТ

Представлены данные о второй злокачественной опухоли — раке щитовидной железы у больных лимфомой Ходжкина (ЛХ) после лечения. В когорту вошло 1789 человек (1177 женщин и 612 мужчин), получивших в «Медицинском радиологическом научном центре» г. Обнинска лучевое или химиолучевое лечение с облучением лимфатических областей выше диафрагмы (в т. ч. шейно-надключичной области) и селезенки в суммарной очаговой дозе (СОД) 40 Гр. Период лечения — с 1968 по 1997 г. Суммарная длительность наблюдения составила 18 949 человеко-лет. Рак щитовидной железы диагностирован у 9 женщин и 1 мужчины. Рассчитана ожидаемая заболеваемость (стандартизованный показатель) раком щитовидной железы у больных ЛХ с учетом пола, возрастных категорий на основании данных о заболеваемости этой опухолью в России. Ожидаемая заболеваемость женщин после лечения ЛХ в когорте 1177 человек при 13032 человеко-лет наблюдения составила 1,15, фактическая — 9 (относительный риск [ОР] 7,81; 95%-й доверительный интервал [95% ДИ] 3,47–13,9). В когорте из 612 мужчин, наблюдавшихся 5917 человеко-лет, ожидаемая заболеваемость раком щитовидной железы составила 0,11, фактическая — 1 (ОР 9,09; 95% ДИ 0–0,44). Структурные (эхографические, морфологические) и функциональные изменения щитовидной железы изучены у 335 больных ЛХ после лучевой, химиолучевой терапии, включая облучение шейно-надключичных областей в СОД 40, 30 и 20 Гр. Период лечения — с 1970 по 2010 г. Узловые образования в щитовидной железе обнаружены у 72 (21,5 %) больных, понижение эхогенности ткани железы — у 36 (10,7 %), кисты — у 21 (6,2 %), рак щитовидной железы диагностирован у 3 (0,9 %) пациентов. Функциональные изменения щитовидной железы выявлены только у пациентов ($n = 316$) с облучением шейно-надключичных областей. Субклинический гипотиреоз обнаружен у 72 (22,8 %) больных, клинический — у 5 (1,6 %), повышение уровня антител — у 80 (25,3 %). При

ABSTRACT

This paper presents data on Hodgkin's lymphoma (HL) patients who developed a second tumor — thyroid cancer — after therapy. The cohort includes 1789 patients (1177 women and 612 men) who were treated between 1968 and 1997 in the Medical Radiological Research Center, Obninsk (Russia) with radiotherapy alone or chemo-radiotherapy involving irradiation of supradiaphragmatic nodal areas (including cervico-supraclavicular lymph nodes) and spleen with the total tumor dose (TTD) up to 40 Gy. The total observation period was 18949 person/years. Thyroid cancer was registered in 9 women and 1 man. The expected (standardized) incidence of thyroid cancer was calculated with regard for gender, age, and in accordance with incidence rates for Russian population. For the cohort of 1177 women treated for HL (with 13 032 person/year follow up) the expected incidence was 1.15, while the actual incidence was 9 cases. The relative risk was 7.81 (95% CI: 3.47–13.9). For the cohort of 612 men (with 5917 person/year follow up) the expected incidence of thyroid cancer was 0.11, while the actual one was 1 case. The relative risk was 9.09 (95% CI: 0–0.44). Structural (sonographic, morphological) and functional changes in thyroid gland were studied in 335 HL patients treated with radiotherapy alone or chemo-radiotherapy (including irradiation of cervico-supraclavicular lymph nodes) at TTD of 40, 30, 20 Gy who received therapy between 1970 and 2010 and remained in continuous remission throughout the follow-up period. Nodular masses were found in thyroids of 72 (21.5 %) patients; decreased echogenicity of thyroid tissue in 36 (10.7 %) patients; cysts in 21 (6.2 %); and thyroid cancer in 3 (0.9 %) patients. Functional changes were only seen in thyroids of patients ($n = 316$) who were given cervico-supraclavicular irradiation. Subclinical hypothyroidism was found in 72 (22.8 %), and the clinical one in 5 (1.6 %) patients; elevated antibody levels were found in 80 (25.3 %) patients. Decreased incidence of structural

уменьшении СОД облучения шейно-надключичных областей частота структурных и функциональных изменений щитовидной железы снижалась ($p < 0,05$).

Ключевые слова: лимфома Ходжкина, щитовидная железа, гипотиреоз, рак щитовидной железы.

Принято в печать: 10 сентября 2014 г.

Для переписки: А.А. Даниленко, канд. мед. наук, ст. науч. сотрудник, ул. Королева, д. 4, Обнинск, Калужская область, Российская Федерация, 249036; тел.: +7(48439)9-31-01; e-mail: danilenko@mrrc.obninsk.ru

Для цитирования: Шахтарина С.В., Даниленко А.А., Павлов В.В., Паршин В.С., Тимохина О.В., Симакова Г.А. Влияние противоопухолевой лекарственной и лучевой терапии на состояние щитовидной железы у больных лимфомой Ходжкина в отдаленные сроки наблюдения. *Клин. онкогематол.* 2014; 7(4): 533–539.

and functional thyroid changes was seen ($p < 0.05$) with decreased TTD during irradiation of the cervico-supraclavicular area.

Keywords: Hodgkin's lymphoma, thyroid gland, hypothyroidism, thyroid cancer.

Accepted: September 10, 2014

For correspondence: A.A. Danilenko, MD, PhD, Senior scientific worker, 4 Koroleva str., Obninsk, Kaluga Oblast, Russian Federation, 249036; Tel: +7(48439)9-31-01; e-mail: danilenko@mrrc.obninsk.ru

For citation: Shakhhtarina S.V., Danilenko A.A., Pavlov V.V., Parshin V.S., Timokhina O.V., Simakova G.A. Effects of Antitumor Chemotherapy and Radiation Therapy on Thyroid Gland in Hodgkin's Lymphoma Patients during Follow-up Observations. *Klin. Onkogematol.* 2014; 7(4): 533–539 (In Russ.).

ВВЕДЕНИЕ

Лучевая, лекарственная и комбинированная терапия лимфомы Ходжкина (ЛХ) сопровождается развитием ранних и поздних осложнений со стороны различных органов, в т. ч. щитовидной железы.

Щитовидная железа, располагаясь на кольцах трахеи, подвергается у больных ЛХ воздействию ионизирующего излучения при дистанционной гамма-терапии на область шеи. Нарушение функции щитовидной железы в ответ на внешнее ионизирующее излучение по механизму своего развития и клиническим проявлениям отличается от наследственного гипотиреоза и приобретенных гипотиреоидных состояний иного происхождения. Это послужило основанием для выделения нозологической единицы — пострадиационного гипотиреоза — в качестве самостоятельного заболевания щитовидной железы.

Помимо гипотиреоза к патологическим состояниям щитовидной железы, связанным с лечением больных ЛХ, относят аутоиммунный тиреоидит, гипертиреоз, диффузный токсический зоб, доброкачественные узловое образования, рак щитовидной железы [1–3]. Влияние на щитовидную железу цитостатической терапии окончательно не выяснено, т. к. большинство больных ЛХ получают комбинированное химиолучевое лечение с облучением шейно-надключичных областей.

Проблема рака щитовидной железы как метастатической опухоли у больных ЛХ стала очевидной в связи со значительным увеличением продолжительности жизни и появлением многочисленных сведений о частоте вторых злокачественных новообразований после излечения от первого.

Литературные данные о частоте различных патологических состояний щитовидной железы существенно отличаются в зависимости от числа пациентов, длительности периода наблюдения, соотношения методов противоопухолевого лечения (только химиотерапия, лучевое или комбинированное химиолучевое лечение), диапазона доз облучения, полученных щитовидной железой.

Проблемы отдаленных последствий терапии ЛХ, существенно влияющие на качество и продолжительность жизни пациентов, привели к необходимости разработки менее токсичных программ лечения, предполагающих в т. ч. уменьшение суммарной очаговой дозы (СОД) облучения.

В «Медицинском радиологическом научном центре» (МРНЦ) при комбинированном химиолучевом лечении больных ЛХ с 1998 г. применяются сниженные (30–20 Гр) СОД облучения. Это позволяет провести сравнение влияния на щитовидную железу облучения в стандартной (40 Гр) и уменьшенных (30–20 Гр) СОД [4].

Цель исследования — оценить частоту рака щитовидной железы как второй злокачественной опухоли у больных ЛХ в отдаленный срок после лечения, а также изучить функциональные и структурные изменения щитовидной железы после химио-, лучевой, химиолучевой терапии с применением различных СОД (40–30–20 Гр) облучения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Когорту больных для оценки частоты рака щитовидной железы составили 1789 первичных больных ЛХ (1177 женщин, 612 мужчин), получавших лечение в МРНЦ с 1968 по 1997 г. Возраст пациентов ко времени диагностики ЛХ составил 15–69 лет (до 40 лет — 93 %). Программы лечения:

- только лучевая терапия ($n = 363$) — дистанционная гамма-терапия лимфатических областей выше диафрагмы и селезенки, СОД 40 Гр;
- комбинированное химиолучевое лечение ($n = 1426$) — химиотерапия по схемам COPP, CVPP (3–6 циклов) и лучевая терапия с аналогичным объемом, СОД 40 Гр.

Для определения риска второй опухоли подсчитано количество человеко-лет наблюдения в различных возрастных группах больных ЛХ в зависимости от пола, данных об общепопуляционной заболеваемости раком щитовидной железы в России [5]. Продолжительность периода для риска рака щитовидной железы подсчитана от даты установления диагноза ЛХ до времени выявления рака щитовидной железы либо даты смерти или последнего обращения. Относительный риск (ОР) развития рака щитовидной железы у больных ЛХ определялся как отношение наблюдаемых случаев к ожидаемым. По методу J.P. Vandenbroucke рассчитан 95%-й доверительный интервал (95% ДИ) [6].

С целью изучить функциональные и структурные изменения щитовидной железы обследовано 335 пациентов

Таблица 1. Характеристика больных лимфомой Ходжкина

Группа лечения	Число больных	Возраст ко времени установления диагноза, лет				Схема химиотерапии	СОД на шейно-надключичные области, Гр
		Пол		Диапазон	Медиана		
		Мужчины	Женщины				
I	29	12	17	14–42	23	± Винбластин	40
II	123	34	89	14–57	25	COPP, CVPP	40
III	87	23	64	17–52	26	COPP, ABVD, BEACOPP-21	30
IV	77	20	57	16–63	27	COPP, ABVD, BEACOPP-21	20–24
V	19	5	14	18–47	25	COPP, ABVD, BEACOPP-21	Без облучения
Всего	335	94	241	14–63	26		

с полной ремиссией (241 женщина, 94 мужчины), получивших лечение по поводу ЛХ с 1970 по 2010 г. Возраст больных ко времени установления диагноза ЛХ составил 14–63 лет (медиана 26 лет). Длительность наблюдения больных до исследования щитовидной железы — 1–31 год (медиана 10,5 лет).

В соответствии с проведенной терапией и в зависимости от воздействия облучения на щитовидную железу пациенты разделены на пять групп:

- I группа ($n = 29$). Проводилась только лучевая терапия. СОД на шейно-надключичные области составила 40 Гр. Программа лечения осуществлялась с 1968 по 1978 г.;
- II группа ($n = 123$). Проводилось комбинированное химиолучевое лечение. Схемы химиотерапии — COPP, CVPP. Лучевая терапия включала облучение шейно-надключичных областей, СОД 40 Гр. Период использования этой программы лечения — 1978–1998 гг.;
- III группа ($n = 87$). Проводилось комбинированное химиолучевое лечение. Схемы химиотерапии — COPP, ABVD, BEACOPP-21. Лучевая терапия шейно-надключичных областей, СОД 30 Гр.;
- IV группа ($n = 77$). Проводилась химиотерапия по схемам COPP, ABVD, BEACOPP-21 и лучевая терапия, в т. ч. облучение шейно-надключичных областей, СОД 20–24 Гр.;
- V группа ($n = 19$). Проводилась химиотерапия по схемам COPP, ABVD, BEACOPP-21 и лучевая терапия, не включавшая облучение шейно-надключичных областей.

Программы лечения больных III–V группы реализуются в МРНЦ с 1998 г. по настоящее время.

Основные характеристики больных соответствующих групп приведены в табл. 1.

Облучение шейно-надключичных областей проводилось на гамма-терапевтических установках с противолежащих полей. Границы переднего поля облучения: верхняя — нижняя челюсть, нижняя — на 1 см ниже ключицы. Границы заднего поля облучения: верхняя —

нижний край сосцевидного отростка, нижняя — остистый отросток VII шейного позвонка. Спинной мозг и хрящи гортани экранировали свинцовым блоком шириной 1 см. Режим облучения — традиционный: 1 раз в день, 5 фракций за неделю. Разовая очаговая доза — 2 Гр.

Распределение пациентов в соответствии с группами терапии ЛХ представлено в табл. 2.

Изучение состояния щитовидной железы включало УЗИ органа, исследование тиреоидного статуса с определением тиреотропного гормона (ТТГ), тироксина (T_4 , общий или свободный), антител к тиреоглобулину и тиреопероксидазе.

При наличии показаний осуществлялась направленная или ненаправленная тонкоигольная пункционная аспирационная биопсия (ТИАБ) щитовидной железы с цитологическим исследованием пунктата. Гистологическое исследование ткани щитовидной железы проводилось в случаях резекции органа.

Состояние щитовидной железы у пациентов после лечения ЛХ изучалось в процессе плановых амбулаторных посещений. Большинство пациентов во время обследования не имели жалоб, связанных с щитовидной железой. Внеплановое обследование у 3 пациентов предпринято в связи с жалобами на увеличение щитовидной железы, у 4 — в связи с проведенной по месту жительства резекцией щитовидной железы по поводу узлового зоба, у 1 — для установления причины отека мягких тканей шеи.

Клеточный или тканевой материал щитовидной железы был получен у 62 человек: в I группе — у 25 (ТИАБ — 20, тиреоидэктомия — 3, субтотальная резекция щитовидной железы — 2); во II группе — у 31 (ТИАБ — 20, тиреоидэктомия — 7, субтотальная резекция щитовидной железы — 4); в III группе цитоморфологические исследования не проводились; в IV группе — ТИАБ у 5 пациентов; в V группе — ТИАБ у 1 пациента.

Продолжительность времени между окончанием лечения ЛХ и исследованием щитовидной железы у пациентов указана в табл. 3.

Таблица 2. Распределение больных лимфомой Ходжкина в зависимости от схемы химиотерапии и суммарной очаговой дозы облучения шейно-надключичных областей

Группа лечения	Число больных	Схема химиотерапии, n					СОД на шейно-надключичные области, Гр
		COPP, CVPP	COPP/ABV	ABVD	BEACOPP-21	СНОР	
I	29	—	—	—	—	—	40
II	123	123	—	—	—	—	40
III	87	11	18	47	9	2	30
IV	77	39	2	25	11	—	20–24
V	19	9	5	—	4	1	Без облучения
Всего	335	182	25	72	24	3	

Таблица 3. Период наблюдения больных со времени окончания лечения лимфомы Ходжкина и возраст ко времени обследования щитовидной железы

Группа больных	Возраст ко времени обследования щитовидной железы, лет		Длительность периода после окончания лечения ЛХ, года	
	Диапазон	Медиана	Диапазон	Медиана
I	36–63	44,0	20–25	22,0
II	18–63	41,0	1–31	17,0
III	19–54	28,0	1–24	2,6
IV	16–64	31,0	1–5	3,0
V	19–55	38,0	1–17	6,0
Всего	18–64	36,4	1–31	10,1

РЕЗУЛЬТАТЫ

Количество человеко-лет наблюдения когорты из 1789 пациентов составило 18 949 (для женщин — 13 032, мужчин — 5917). Длительность наблюдения — от 0,5 до 36 лет (медиана 18 лет).

Рак щитовидной железы зарегистрирован у 10 пациентов (9 женщин, 1 мужчина). Срок диагностики рака щитовидной железы у пациентов после окончания лечения ЛХ составил 5, 6, 12, 13, 15, 16, 19, 21, 23 и 31 год соответственно (медиана 15 лет). Ко времени установления диагноза рака щитовидной железы пациенты были в возрасте 22, 22, 31, 31, 33, 37, 42, 42, 40 и 51 год соответственно (медиана 35 лет). Гистологические типы рака щитовидной железы: фолликулярный ($n = 2$) и папиллярный ($n = 8$).

Ожидаемая заболеваемость (стандартизованный показатель) раком щитовидной железы после лечения ЛХ в когорте из 1177 женщин при 13 032 человеко-лет наблюдения составила 1,15, фактическая — 9 (ОР 7,81; 95% ДИ 3,47–13,9). В когорте из 612 мужчин (5917 человеко-лет наблюдения) ожидаемая заболеваемость раком щитовидной железы составила 0,11, фактическая — 1 (ОР 9,09; 95% ДИ 0–0,44).

Функциональные изменения щитовидной железы выявлены у пациентов с облучением шейно-надключичных областей (I–IV группа терапии, у 118 из 316 больных, 37,3 %). Данные о функциональных изменениях щитовидной железы у пациентов после лечения ЛХ представлены в табл. 4 и 5.

Субклинический гипотиреоз (повышение только уровня ТТГ) установлен у 72 (22,8 %) больных, клинический (повышение уровня ТТГ в сочетании с понижением Т4) — у 5 (1,6 %) из 316 человек. Частота гипотиреоза

(субклинического и клинического) для всей группы больных ЛХ с облучением шейно-надключичной области составила 24,4 % (77 из 316 человек). Повышение концентрации ТТГ у большинства пациентов (58 из 77, или 75,3 %) было небольшим и находилось в диапазоне от 4 до 8 мЕД/л. Превышение нормального значения ТТГ в 2–3 раза отмечено у 19 (24,7 %) из 77 человек.

В группах с облучением шейно-надключичных областей в СОД 40 Гр функциональные изменения щитовидной железы выявлены у 82 (53,9 %) из 152 пациентов; в группах с СОД 20–30 Гр — у 36 (22 %) из 164.

Частота гипотиреоза (субклинического и клинического) в группах пациентов с облучением шейно-надключичных областей в СОД 40 Гр составила 35,5 % (54 из 152 человек); в группах пациентов со сниженной СОД (30–20 Гр) — 14 % (23 из 164 человек) ($\chi^2 = 19,8$; $p < 0,001$). Субклинический гипотиреоз выявлен у 51 (33,6 %) из 152 пациентов с облучением шейно-надключичных областей в СОД 40 Гр и у 21 (12,8 %) из 164 с СОД 30–20 Гр ($\chi^2 = 19,3$; $p < 0,001$). Частота клинического гипотиреоза в соответствующих группах составила 2 (3 из 152 человек) и 1,2 % (2 из 164 человек) ($\chi^2 = 0,29$; $p > 0,05$).

Повышение уровня антител установлено у 80 (25,3 %) из 316 человек с облучением шейно-надключичных областей. При этом у 41 (13 %) пациента было повышение только уровня антител, у 39 (12,3 %) — в сочетании с повышением уровня ТТГ.

В группах пациентов с облучением шейно-надключичных областей в СОД 40 Гр повышение уровня антител составило 41,4 % (63 из 152 человек); в группах с СОД 20–30 Гр — 10,4 % (17 из 164 человек) ($\chi^2 = 4,03$; $p < 0,05$).

По данным УЗИ структурные изменения щитовидной железы выявлены у пациентов всех групп (129 из 335, или 38,5 %).

В I группе ($n = 29$, СОД на шейно-надключичные области 40 Гр) изменения в ткани щитовидной железы обнаружены у 22 (75,9 %) человек: только узловые образования — у 11, кисты — у 1, сочетание узловых и кистозных образований — у 3, узловые образования и снижение экзогенности — у 6, только снижение экзогенности — у 1. Общее число пациентов с наличием узловых образований в ткани щитовидной железы составило 20.

ТИАБ для морфологического исследования проведена всем 20 пациентам с узловыми образованиями в щитовидной железе.

Таблица 4. Уровень гормонов, отражающий функциональное состояние щитовидной железы у больных лимфомой Ходжкина после лечения

Группа лечения	Число больных	Функциональное состояние щитовидной железы*		
		Повышение только ТТГ, n (%)	Повышение ТТГ + понижение Т ₄ , n (%)	Всего (субклинический и клинический гипотиреоз), n (%)
I	29	8 (27,6)	0	8 (27,6)
II	123	43 (34,9)	3 (2,4)	46 (37,4)
III	87	14 (16,1)	1 (1,1)	15 (17,2)
IV	77	7 (9,1)	1 (1,3)	8 (10,4)
Всего	316	72 (22,8)	5 (1,6)	77 (24,4)

* В V группе функциональные изменения щитовидной железы не зарегистрированы.

Таблица 5. Уровень антител, отражающий функциональное состояние щитовидной железы у больных лимфомой Ходжкина после лечения

Группа лечения	Число больных	Функциональное состояние щитовидной железы*		
		Повышение только уровня антител, n (%)	Повышение уровня антител и ТТГ, n (%)	Всего, n (%)
I	29	6 (20,7)	5 (17,2)	11 (37,9)
II	123	22 (17,9)	30 (24,4)	52 (42,3)
III	87	11 (12,6)	3 (3,4)	14 (16,1)
IV	77	2 (2,6)	1 (1,3)	3 (3,9)
Всего	316	41 (13,0)	39 (12,3)	80 (25,3)

* В V группе функциональные изменения щитовидной железы не зарегистрированы.

Хирургическое вмешательство выполнено 5 пациентам с узловыми образованиями в объеме тиреоидэктомии ($n = 3$) и субтотальной резекции щитовидной железы ($n = 2$). Во всех случаях установлена доброкачественная природа узловых образований — узловой зоб.

Во II группе ($n = 123$, СОД 40 Гр) изменения в ткани щитовидной железы выявлены у 84 (68,3 %) человек: в виде узловых образований — у 47, кистозных образований — у 9, снижения эхогенности — у 22, повышения эхогенности — у 6, в т. ч. сочетание узловых образований и снижения эхогенности отмечено у 8 пациентов, узловых образований и кистозных изменений щитовидной железы — у 6.

ТИАБ осуществлена у 20 из 47 пациентов с узловыми образованиями щитовидной железы.

Оперативное вмешательство выполнено 11 больным в объеме тиреоидэктомии ($n = 7$), субтотальной резекции щитовидной железы ($n = 4$). У 8 больных оказалась фолликулярная аденома, у 3 — диагностирован папиллярный рак щитовидной железы.

В III группе ($n = 87$, СОД 30 Гр) изменения щитовидной железы выявлены у 12 (13,8 %) человек в виде узловых образований ($n = 1$), кист ($n = 2$), снижения эхогенности ($n = 7$), повышения эхогенности ($n = 2$). ТИАБ и оперативных вмешательств у пациентов этой группы не было.

В IV группе ($n = 77$, СОД 20–24 Гр) у 8 (10,4 %) больных выявлены узловые образования ($n = 3$), кисты ($n = 4$), повышение эхогенности ($n = 1$). ТИАБ выполнена у 5 пациентов. Оперативных вмешательств не проводилось.

В V группе ($n = 19$, без облучения шейно-надключичных областей) изменения в щитовидной железе обнаружены у 3 (15,8 %) больных в виде узловых ($n = 1$) и кистозных ($n = 2$) образований. ТИАБ выполнена 1 пациенту.

Таким образом, изменения в щитовидной железе обнаружены во всех группах терапии: в I группе — у 75,9 % (22 из 29), во II — у 68,3 % (84 из 123), в III — у 13,8 % (12 из 87), в IV — у 10,4 % (8 из 77), в V — у 15,8 % (3 из 19).

Частота структурных изменений у пациентов после облучения шейно-надключичных областей в СОД 40 Гр составила 69,7 % (106 из 152), в СОД 20–30 Гр — 12,2 % (20 из 164) ($\chi^2 = 10,9$; $p < 0,001$). Данные о частоте различных изменений в щитовидной железе у больных ЛХ после лечения представлены в табл. 6.

Таблица 6. Частота и характер изменений в щитовидной железе по данным УЗИ у больных лимфомой Ходжкина после лечения *

Группа лечения	Число больных	Изменения щитовидной железы			
		Узловые образования, n (%)	Понижение эхогенности, n (%)	Повышение эхогенности, n (%)	Кисты, n (%)
I	29	20 (69,0)	7 (24,1)	0	4 (13,8)
II	123	47 (38,2)	22 (17,9)	6 (4,9)	9 (7,3)
III	87	1 (1,1)	7 (8,0)	2 (2,3)	2 (2,3)
IV	77	3 (3,9)	0	1 (1,3)	4 (5,2)
V	19	1 (5,2)	0	0	2 (10,5)
Итого	335	72 (21,5)	36 (10,7)	9 (2,7)	21 (6,3)

* Частота изменений щитовидной железы рассчитана от числа пациентов в соответствующих группах.

В большинстве наблюдений изменения в щитовидной железе были сочетанными (узловые образования, кисты определялись на фоне измененной эхогенности органа). Однако преобладали узловые изменения. При морфологическом исследовании у оперированных больных установлены узловой зоб ($n = 5$), фолликулярная аденома ($n = 8$), рак щитовидной железы ($n = 3$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Литературные сведения о частоте рака щитовидной железы у больных ЛХ после лечения весьма ограничены. В работе S.L. Hancock и R.T. Норре все случаи рака щитовидной железы диагностированы в отдаленный период — от 8,2 до 10,7 года после окончания терапии ЛХ. Между тем риск возникновения этой опухоли имел отчетливую связь с облучением в юном возрасте [7]. В исследовании The Late Effects Study Group в Стэнфорде в группе из 9170 больных ЛХ после лечения установлено 53-кратное увеличение риска рака щитовидной железы по сравнению с общей популяцией. Опухоль возникла в пределах полей облучения в 68 % случаев. Повышение очаговой дозы облучения более 20 Гр было связано с 13-кратным повышением частоты этой опухоли [8].

В исследовании С. Sklar и соавт. было выявлено 20 случаев рака щитовидной железы среди 1791 (1,1 %) больного, получившего лечение по поводу ЛХ. Форма рака была инфильтративной у 9 человек, узловой — у 11 [9].

В нашем исследовании рак щитовидной железы зарегистрирован у 10 (9 женщин, 1 мужчина) из 1789 пациентов, что составляет 0,6 %. Ожидаемая заболеваемость (стандартизованный показатель) раком щитовидной железы у больных ЛХ рассчитана нами с учетом пола, возрастных категорий на основе данных о заболеваемости этой опухолью в России. Ожидаемая заболеваемость раком щитовидной после лечения ЛХ в когорте из 1177 женщин при наблюдении 13 032 человеко-лет составила 1,15, фактическая — 9 (ОР 7,81; 95% ДИ 3,47–13,9); в когорте из 612 мужчин (5917 человеко-лет) — 0,11 и 1 соответственно (ОР 9,09; 95% ДИ 0–0,44, статистически незначимо).

Одним из патологических состояний щитовидной железы, развивающихся у пациентов после лечения ЛХ, чаще всего бывает гипотиреоз.

В результате проведенного нами исследования функциональные изменения щитовидной железы были выявлены у больных ЛХ в I–IV группах, получивших в т. ч. облучение шейно-надключичных областей, при котором щитовидная железа находится в пределах полей облучения. В V группе больных (без облучения области шеи) функциональных изменений со стороны щитовидной железы не обнаружено.

Оценка влияния химиотерапии на развитие гипотиреоза у больных ЛХ весьма затруднена. Это обусловлено прежде всего тем, что доля больных, получивших химиотерапию в качестве единственного метода лечения, существенно уступает проходившим комбинированную химиолучевую терапию, не превышая 10 % общего числа пациентов. Например, в многоцентровом исследовании С. Sklar и соавт., объединившем данные о функции щитовидной железы у 1791 пациента после лечения ЛХ, большинство больных получили лучевое или комбинированное химиолучевое лечение, в то время как

химиотерапия в качестве единственного метода лечения была проведена лишь у 92 (5 %) из них [9]. В связи с этим оценка вклада химиотерапии в развитие гипотиреоза возможна лишь при большем числе больных. Трудности представляет оценка влияния химиотерапии, проведенной по какой-либо одной из применявшихся схем. Мы тоже не рассматривали изменения щитовидной железы в зависимости от схемы химиотерапии.

Наибольшая частота развития гипотиреоза у больных ЛХ, получавших только химиотерапию, оказалась в работе С. Sklar и соавт., составив 7,6 % (7 из 92 больных ЛХ). При этом у всех 7 больных клинические проявления отсутствовали [9]. W. Bethge и соавт. не обнаружили какого-либо влияния химиотерапии на вероятность развития впоследствии гипотиреоза у больных ЛХ, однако следует заметить, что исследованная группа пациентов была сформирована всего из 35 человек [10]. Такое же число больных оказалось и в исследовании А.Т. Балашова и А.А. Мясникова — 27 и 21 пациент с неходжкинскими лимфомами и острым лимфобластным лейкозом соответственно. Среди этих пациентов также не было выявлено ни одного случая гипотиреоза, что связано, вероятнее всего, не только с небольшим числом наблюдений, но и с малым их сроком [11]. Аналогичные результаты получены и в большей когорте больных в ретроспективном исследовании Н.М. Van Santen и соавт., в котором частота гипотиреоза в группе из 291 пациента, получавшего только химиотерапию, составила 1,1 %, что не превысило таковую в общей популяции населения Нидерландов [12].

В нашей когорте из 19 больных ЛХ, получавших только химиотерапию, гипотиреоз не зарегистрирован, однако малое число наблюдений также не позволяет судить о частоте гипотиреоза среди этих пациентов, несмотря на относительно большой период наблюдения (медиана 6 лет).

Гипотиреоз после лучевой и химиолучевой терапии встречается гораздо чаще. S.L. Hancock и соавт. оценили влияние лечения ЛХ на состояние щитовидной железы у 1677 пациентов, половина из которых получала лучевую терапию, другая — химиолучевую терапию с облучением шейно-надключичных областей в СОД 40 Гр. При среднем сроке наблюдения 9,9 года гипотиреоз был выявлен у 30,5 % пациентов [7]. В другом крупном исследовании, проведенном группой Childhood Cancer Survival Study, актуальный риск гипотиреоза достиг 30 % к 20 годам наблюдения после окончания лечения ЛХ у пациентов, у которых подведенная к щитовидной железе СОД облучения не превышала 45 Гр [9].

В нашем исследовании частота развития гипотиреоза (субклинического и клинического) после лучевой и химиолучевой терапии с использованием дозы облучения 40 Гр составила 35,5 % и оказалась близка к данным, приведенным другими авторами, и результатам, полученным нами ранее [4]. По мере уменьшения СОД (30–20 Гр) при химиолучевой терапии частота гипотиреоза (субклинического и клинического) снижалась и составила 14 % ($p < 0,05$). Учитывая существенное различие в продолжительности наблюдения за пациентами этих групп (медиана 17 и 2,6 года соответственно), для получения более достоверных результатов необходимо продолжать наблюдение. В нашем исследовании преобладал субклинический гипотиреоз (22,8 %). Клинический гипотиреоз встречался редко — в 1,6 % случаев.

Повышение уровня антител к тиреоглобулину и/или к тиреопероксидазе отмечено у пациентов I–IV групп (с облучением шейно-надключичных областей), составив 25,3 % случаев. Данные показатели соответствуют общепопуляционным. Вместе с тем известно, что у больных с субклиническим гипотиреозом и высоким уровнем специфических для щитовидной железы антител повышен риск клинически значимого гипотиреоза, поэтому необходим динамический контроль за пациентами, у которых выявлено повышение уровня как ТТГ, так и антител. В нашем исследовании сочетание высокого уровня ТТГ и антител отмечалось у 41 (13 %) из 316 пациентов.

Гипертиреоз, развивающийся после лечения больных ЛХ, встречается гораздо реже гипотиреоза. Увеличение продукции гормонов щитовидной железы, связанное с влиянием терапии ЛХ, обусловлено развитием аутоиммунного тиреоидита и диффузного токсического зоба. Легкая форма острого тиреоидита с преходящим гипертиреозом регистрируется у пациентов после лечения ЛХ довольно редко и, как правило, не сопровождается клиническими проявлениями. Исследовав большую популяцию больных ($n = 1677$), получавших лечение по поводу ЛХ, S.L. Hancock и соавт. выявили умеренный тиреоидит у 6 (0,35 %) из них. Тиреоидит был обнаружен в интервале от 10 до 24 мес. у 5 человек и у 1 — через 15 лет после облучения области шеи [13].

Диффузный токсический зоб встречается у пациентов после лучевого или химиолучевого лечения ЛХ с частотой 2–7 % при ОР 7,2–20,4 [14, 15]. Хотя диффузный токсический зоб может обнаруживаться и у пациентов, получавших лучевое лечение с включением области шеи при солидных опухолях, после лечения ЛХ он развивается чаще [15]. С течением времени гипертиреоз может смениться на состояние гипотиреоза [1].

В нашей группе обследованных пациентов гипертиреоз и диффузный токсический зоб не зарегистрированы.

Частота узловых образований в ткани щитовидной железы после лечения ЛХ, по данным различных авторов, по мере увеличения периода наблюдения устойчиво возрастает [2, 3]. В подавляющем большинстве случаев эти узловые образования имеют доброкачественную природу. При исследовании большого числа пациентов ($n = 1791$), получавших лечение по поводу ЛХ, С. Sklar и соавт. установили, что риск возникновения узловых образований в щитовидной железе в 27 раз ($p < 0,0001$) превышает таковой у их сиблингов (братьев и сестер, не болевших ЛХ). Узловые образования были выявлены в среднем через 14 лет (диапазон 0–27 лет) после завершения лечения ЛХ. Проведенный авторами многофакторный анализ позволил установить независимое влияние пола пациента и дозы облучения, подведенной к области шеи, на частоту появления узлов в ткани щитовидной железы. Актуальная частота возникновения узловых образований к 20 годам наблюдения после облучения у женщин составила 20 %, у мужчин — 3 %. Среди 90 больных, получавших только химиотерапию, узловые образования в ткани щитовидной железы были обнаружены лишь у 1 (1,1 %) человека [9].

По нашим данным, частота узловых образований в щитовидной железе после лечения ЛХ с применением СОД 40 Гр оказалась наиболее высокой у пациентов, получавших только лучевое лечение (69 %) и обследованных преимущественно спустя 20 лет после его

окончания. Частота узловых образований у больных ЛХ после облучения шейно-надключичных областей в СОД 30 и 20–24 Гр составила 1,1 и 3,9 % соответственно. Медиана наблюдения за пациентами этих двух групп была 3 и 2,6 года соответственно. Судить о различиях в частоте возникновения узловых образований у больных с применением разных СОД облучения не представляется возможным вследствие большой разницы в продолжительности наблюдения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У больных ЛХ в разный срок после лучевого и химиолучевого лечения с облучением шейно-надключичных областей в СОД 40, 30 или 20 Гр развиваются различные изменения щитовидной железы.

Среди функциональных изменений у больных ЛХ преобладает субклинический гипотиреоз, частота которого зависит от дозы облучения шейно-надключичных областей и составляет 33,6 % при СОД 40 Гр, 12,8 % при СОД 30–20 Гр ($p < 0,001$). Клинический гипотиреоз встречался реже, с частотой 2,0 и 1,2 % соответственно ($p > 0,05$).

Повышение уровня антител к тиреоглобулину и тиреопероксидазе имеется в группах пациентов с облучением шейно-надключичных областей при всех рассматриваемых СОД, составляя 25,3 % для всей группы, в т. ч. при СОД 40 Гр — 41,4 %, СОД 30–20 Гр — 10,4 % ($p < 0,05$).

Установлена высокая частота патологических изменений щитовидной железы при облучении шейно-надключичных областей в СОД 40 Гр — 69,7 %, с преобладанием узловых образований. При СОД 30–20 Гр изменения щитовидной железы отмечены реже — в 12,2 % случаев ($p < 0,001$).

Большинство узловых образований щитовидной железы имело доброкачественную природу.

Относительный риск рака щитовидной железы (вторая злокачественная опухоль) у женщин после лучевого или комбинированного химиолучевого лечения ЛХ был выше популяционного — 7,81.

Больные ЛХ после окончания программного противоопухолевого лечения нуждаются в диспансерном наблюдении с целью выявить не только рецидивы опухоли, но и заболевания щитовидной железы для своевременного их лечения.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы подтверждают отсутствие скрытых конфликтов интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Atahan I.L., Yildiz F., Ozyar E., Uzal D. Thyroid dysfunction in children receiving neck irradiation for Hodgkin's disease. *Radiat. Med.* 1998; 16(5): 359–61.
2. Hancock S.L., McDougall I.R., Constine L.S. Thyroid abnormalities after therapeutic external radiation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1995; 31: 1165–70.
3. Healy J.C., Shafford E.A., Reznick R.H. et al. Sonographic abnormalities of the thyroid gland following radiotherapy in survivors of childhood Hodgkin's disease. *Br. J. Radiol.* 1996; 69: 617–23.
4. Шахтарина С.В., Павлов В.В., Даниленко А.А., Афанасова Н.В. Лечение больных лимфомой Ходжкина с локальными стадиями I, II, IE, IIE: опыт Медицинского радиологического научного центра. *Онкогематология.* 2007; 4: 36–46.
[Shakhtarina S.V., Pavlov V.V., Danilenko A.A., Afanasova N.V. Management of patients with Hodgkin's lymphoma with local stages I, II, IE, IIE: experience of the Medical radiological scientific center. *Onkogematologiya.* 2007; 4: 36–46. (In Russ.)]
5. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2008. *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН.* 2010; 21(2, прил. 1): 60–1.
[Davydov M.I., Aksel' E.M. Statistics of malignancies in Russia and CIS countries in 2008. *Vestnik RONTs im. N.N. Blokhina RAMN.* 2010; 21(2, suppl. 1): 60–1. (In Russ.)]
6. 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.
7. 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.
8. Tucker M.A., Jones P.H., Boice J.D. Jr. et al. Therapeutic radiation at a young age is linked to secondary thyroid cancer. The Late Effects Study Group. *Cancer Res.* 1991; 51: 2885–8.
9. Sklar C., Whitton J., Mertens A. et al. Abnormalities of the thyroid in survivors of Hodgkin's disease: data from the Childhood Cancer Survivor Study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000; 85: 3227–32.
10. Bethge W., Guggenberger D., Bamberg M. et al. Thyroid toxicity of treatment for Hodgkin's disease. *Ann. Hematol.* 2000; 79(3): 114–8.
11. Балашов А.Т., Мясников А.А. Заболевания щитовидной железы при комплексном лечении лимфогранулематоза. *Проблемы эндокринологии.* 1998; 2: 19–21.
[Balashov A.T., Myasnikov A.A. Diseases of the thyroid gland in complex treatment of lymphogranulomatosis. *Problemy endokrinologii.* 1998; 2: 19–21. (In Russ.)]
12. Van Santen H.M., Vulsma T., Dijkgraaf M.G. et al. No damaging effect of chemotherapy in addition to radiotherapy on the thyroid axis in young adults survivors of childhood cancer. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003; 88: 3657–63.
13. Hancock S.L., Cox R.S., McDougall I.R. Thyroid diseases after treatment of Hodgkin's disease. *N. Engl. J. Med.* 1991; 325: 559–605.
14. Loeffler M.L., Tarbell N.J., Garber J.R., Mauch P. The development of Grave's disease following radiation therapy in Hodgkin's disease. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1988; 14: 175–8.
15. Mortimer R.H., Hill G.E., Galligan J.P. et al. Hypothyroidism and Grave's disease after mantle irradiation: a follow-up study. *Aust. N. Z. J. Med.* 1986; 16: 347–51.