

[Перейти в содержание Вестника РНЦРР МЗ РФ N10.](#)

Текущий раздел: **Обзоры**

Эндоскопическая диагностика состояния желудочно-кишечного тракта у больных лимфомой Ходжкина в процессе химиолучевого лечения. Литературный обзор.

Хомов Д.А. ФГУ «Российский научный центр рентгенорадиологии Росмедтехнологий», г. Москва

Адрес документа для ссылки: http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v10/papers/homov_v10.htm

Статья опубликована 12 апреля 2010 года.

Идентификационный номер статьи в ФГУП НТЦ «ИНФОРМРЕГИСТР»:

Контактная информация:

Хомов Дмитрий Александрович.

Рабочий адрес: 117997, Москва, ул Профсоюзная, д.86.

Раб. телефон: (495) 120-85-26

Резюме

Состояние желудочно-кишечного тракта на современном этапе развития онкологии изучено в недостаточной степени. Органы желудочно-кишечного тракта, являясь одними из наиболее радио- и химиочувствительных, страдают при применении любой схемы лечения и, если оценка состояния их в процессе лечения и проводится, то только при наличии жалоб пациента. В данной работе предпринята попытка описания эндоскопической картины всего желудочно-кишечного тракта в процессе и после химиолучевого лечения.

Ключевые слова: желудочно-кишечный тракт, эндоскопическая диагностика, лимфома Ходжкина, химиолучевое лечение.

Endoscopic diagnostics of changes of gastrointestinal tract in patients with Hodgkin's lymphoma during chemoradiotherapy.

Khomov D.A.

Federal State Establishment "Russian Scientific Center of Roentgenoradiology of Rosmedtechnology Department"

Summary

The changes of gasrtrointestinal tract caused by anti-tumor treatment have not been studied sufficiently. The organs of gasrtrointestinal tract are highly sensitive to radiation therapy and chemotherapy. They are damaged in every program of therapy for Hodgkin's lymphoma, but those organs are usually examined only if patients haves complaints. The author has attempted to describe endoscopic picture of the whole gasrtrointestinal tract during and after chemoradiotherapy.

Key words: gasrtrointestinal tract, endoscopy, Hodgkin's lymphoma, chemoradiotherapy

Оглавление:

Поражение желудочно-кишечного тракта в процессе и в отдаленные сроки после химиолучевого лечения у больных лимфомой Ходжкина

Химиотерапия, как самостоятельный метод лечения лимфомы Ходжкина

Лучевая терапия лимфомы Ходжкина

Современные аспекты комплексного лечения лимфомы Ходжкина

Осложнения химиотерапии

Диспепсический синдром при химиотерапии

Лучевые повреждения желудочно-кишечного тракта

Лучевая диагностика лучевых повреждений желудочно-кишечного тракта в процессе лучевого лечения

- Пищевод
- Желудок и двенадцатиперстная кишка
- Тонкая кишка
- Толстая кишка

Поздние осложнения после специального лечения лимфомы Ходжкина

Список литературы

Поражение желудочно-кишечного тракта в процессе и в отдаленные сроки после химиолучевого лечения у больных лимфомой Ходжкина

Впервые заболевание описал английский врач Томас Ходжкин в 1832 году [73]. К. Штернберг, С.Я. Березовский и Д. Рид сформулировали основные морфологические критерии этого заболевания. С 1904 года болезнь стали называть лимфогранулематозом, однако в настоящее время принят термин лимфома Ходжкина [12].

Согласно классификации ВОЗ 2001 года, лимфома Ходжкина представлена двумя нозологическими формами: классическая лимфома Ходжкина с четырьмя общепринятыми вариантами (богатый лимфоцитами, нодулярный склероз, смешанноклеточный и лимфоидное истощение) и нодулярный вариант с лимфоидным преобладанием [49].

Нодулярный вариант с лимфоидным преобладанием отличается локальными проявлениями заболевания, благоприятным течением, длительной выживаемостью (иногда даже при отсутствии специфического лечения), менее агрессивным течением рецидива и большим риском развития в дальнейшем неходжкинской лимфомы [15, 58, 124]. Своеобразие фенотипа опухолевых клеток заключается в том, что они не экспрессируют ключевой для классификации вариантов лимфомы Ходжкина антиген CD15, а слабая экспрессия CD30 отмечается лишь в единичных клетках [14]. Отмечается экспрессия в опухолевых клетках CD45, CD20, CD79a, J-цепь и нередко ЕМА (эпителиальный мембранный антиген). Кроме того, благодаря доказательствам моноклоновой природы опухолевых клеток [15], сделано предположение о

последовательной эволюции В-клеточной опухоли от нодулярного варианта с лимфоидным преобладанием до неходжкинской лимфомы [37].

При классических вариантах лимфомы Ходжкина среди опухолевых клеток преобладают клетки Рид-Штернберга с фенотипом (CD15+, CD30+, CD20-, CD45-) и клетки Ходжкина [14].

1. Международная клиническая классификация Ann Arbor (1971г.) делит лимфому Ходжкина на 4 стадии [34]:

Стадия I – поражение одной лимфатической зоны или структуры (I) либо локализованное поражение одного экстралимфатического органа или ткани (IE). К лимфатическим структурам относят: лимфатические узлы, селезенку, тимус, кольцо Вальдейера, аппендикс, пейеровы бляшки.

Стадия II – поражение двух или более лимфатических зон по одну сторону диафрагмы (например, средостение – одна зона, при этом корни легких являются самостоятельной зоной) или локализованное поражение одного экстралимфатического органа или ткани и регионарных лимфатических узлов с или без поражения других лимфатических зон по одну сторону от диафрагмы (IIЕ). Здесь рекомендуется указывать число пораженных лимфатических областей.

Стадия III – поражение лимфатических узлов или структур по обе стороны диафрагмы, которое может сочетаться с локализованным поражением одного экстралимфатического органа или ткани (III E) либо с поражением селезенки (III S), либо поражением того и другого (III E+S). Рекомендуется выделять поражение верхних абдоминальных лимфатических – III 1 и нижних абдоминальных узлов – III 2.

Стадия IV – диссеминированное поражение одного или нескольких экстралимфатических органов с или без поражения лимфатических узлов либо изолированное поражение экстралимфатического органа с поражением отдаленных лимфатических узлов. Поражение печени и костного мозга - всегда IV стадия.

Помимо этого, для определения дальнейшей тактики в настоящее время используется группа прогностических факторов (факторов риска):

- 1) массивное поражение лимфатических узлов средостения (МТИ>0,33);
- 2) поражение 3 или более областей лимфатических узлов;
- 3) ускорение СОЭ>30 мм/ч при стадии Б и СОЭ>50 мм/ч при стадии А;
- 4) экстранодальное поражение в пределах, обозначаемых символом Е.

Многочисленные клинические исследования последних лет были направлены на поиск наиболее эффективных схем химиотерапии и оптимального сочетания лучевого и лекарственного компонентов [5, 36, 43, 63, 76].

В 1996г Wolf J., Diehl V., предложили схему лечения лимфомы Ходжкина, которая в наиболее общем виде состоит в следующем: локальные стадии без факторов риска - лучевая терапия, больные с промежуточным прогнозом – химиолучевое лечение, распространенные стадии – интенсивная химиотерапия и локальное облучение массивных зон поражения или остаточных опухолей. Пациенты с локальной стадией лимфомы Ходжкина и без факторов риска – это небольшая группа больных, преимущественно женщины моложе 40 лет; полные ремиссии в данной группе пациентов индуцируются у 93-98% больных, 5-летнее безрецидивное течение достигает 80-82% [136].

[Перейти в оглавление статьи >>>](#)

Химиотерапия, как самостоятельный метод лечения лимфомы Ходжкина

Первые успехи применения полихимиотерапии в 70-80 гг. прошлого века почти сразу привели к попыткам создания лекарственных программ лечения лимфомы Ходжкина. Но отдаленные результаты показали ошибочность такого подхода, и в

настоящее время химиотерапия является первым этапом комплексного лечения больных как локальной [64, 75, 96], так и генерализованной лимфомой Ходжкина [6, 19, 36, 43, 63, 76]. Тем не менее, Немецкая группа по изучению лимфомы Ходжкина (GHSg) считает, что необходимость стандартного проведения лучевой терапии при III – IV стадии лимфомы Ходжкина до сих пор еще не доказана [51], и в последнем протоколе планируют ее только при положительных показателях позитронной эмиссионной томографии [53]. Согласно данным GHSg, лучевая терапия существенно не влияла на общую выживаемость больных, которым было проведено 6 и более циклов химиотерапии, а лишь увеличивала вероятность локального излечения [88].

В работах, посвященных изучению отдаленных последствий химиолучевого лечения лимфомы Ходжкина у детей, проведенных на базе РНЦПР было доказано, что интенсификация индукционной ПХТ за счет введения антрациклинов, предусмотренная в программе DAL-HD, позволяет уменьшить дозы консолидирующей лучевой терапии и снизить число отдаленных последствий облучения без ущерба для результатов лечения [18].

Исследование, проведенное Cancer and Acute Leukemia Group, показало, что при применении химиотерапии MOPP (6-8 циклов), ABVD (6-8), MOPP/ABVD (6+6) без лучевой терапии, 8-летняя безрецидивная выживаемость была низкой: 37%, 52% и 50% соответственно [32, 33]. По данным Eastern Cooperative Oncology Group восьмилетняя безрецидивная выживаемость после 9 циклов MOPP/ABVD (6+3) составила всего 54%, после 8-12 курсов MOPP/ABV гибрида – 64% [62]. Подобные результаты получены и другими исследовательскими группами [54, 63, 106].

Представленные Университетом Флориды результаты лечения больных с III-IV стадиями лимфомы Ходжкина: достоверно лучше при комплексном лечении по сравнению с химиотерапией. При наличии массивного поражения 10-летняя общая и безрецидивная выживаемость составила: 72% и 58% в группе комплексного лечения, 9% и 0% в группе с химиотерапией [102].

По данным EORTC при частичной ремиссии после 6 циклов MOPP/ABV проведение лучевой терапии у больных с III-IV стадиями позволило достичь 87% общей и 75% свободной от прогрессирования выживаемости [117].

В целом же, в настоящее время только половина больных генерализованной лимфомой Ходжкина может быть излечена с помощью интенсивной цикловой полихимиотерапии. Главная причина неудач – это местные рецидивы, которые наблюдались у 30-40% больных [106, 140].

[Перейти в оглавление статьи >>>>](#)

Лучевая терапия лимфомы Ходжкина

Как самостоятельный метод лечения в последние годы чисто лучевое лечение практически не применяется, но, тем не менее, оно может использоваться при локальных стадиях без факторов риска [136]. Несколькими крупными рандомизированными исследованиями (EORTC, GHSg, Манчестерская группа) было доказано преимущество комплексного лечения при благоприятном и промежуточном прогнозе лимфомы Ходжкина только по показателю выживаемости [98, 71]. Риск развития рецидива в группе больных с промежуточным прогнозом, получавших субрадикальную программу лучевой терапии, составил 35% по сравнению с 16% в группе с комплексным лечением, хотя 15-летняя общая выживаемость оказалась одинаковой в обеих группах (69%) [98].

Эффективность лучевого лечения лимфомы Ходжкина возрастает с увеличением объема облучения. Британская национальная группа по исследованию лимфом (British National Lymphoma Investigation –BNLI) опубликовала отдаленные сроки жизни больных локальной лимфомой Ходжкина (I – II стадии), пролеченных чисто лучевым методом. При одинаковой 25-летней общей выживаемости, не превышающей 50%, обнаружено

достоверное увеличение безрецидивной выживаемости у больных с расширенным объемом лучевой терапии – 56% и 42% соответственно [77].

Подобные данные были получены и в РНЦРР: в целом при чисто лучевом лечении 20-летняя выживаемость, свободная от неудач лечения - 61,3%, 20-летняя общая выживаемость составила только 69,5%. Однако, в группе с благоприятным прогнозом, показатели 20-летней общей выживаемости высокие - 83% [5].

В настоящее время выделяют следующие варианты лучевой терапии лимфомы Ходжкина.

1. Облучение остаточной опухоли после лекарственной терапии и облучение зон массивного поражения. При выборе данного объема лучевой терапии, исходят из того, что рецидивы чаще возникают в первично вовлеченных областях, и прежде всего в случае их массивного поражения, или в зонах с остаточной опухолью [43, 76, 114, 137, 140]. В случае массивного поражения средостения консолидирующая лучевая терапия является “золотым стандартом” [29, 89, 91, 95, 113, 115].

2. Облучение первично пораженных зон. Предпосылка к выбору этой программы лечения - около 2/3 всех рецидивов после химиотерапии, возникают в первично пораженных областях [137]. Этот объем лучевой терапии представлен в большинстве современных программ комплексного лечения, и в том числе после высокодозной химиотерапии с пересадкой стволовых клеток [38, 98]. В РНЦРР разработана и применена оригинальная модификация данной программы лучевой терапии – лучевая терапия с поэтапным зональным сокращением полей (патент № 2252797), в результате применения которой отмечено достоверное снижение числа местных рецидивов, увеличение показателей выживаемости [5].

3. Крупнопольное (мантийное) облучение, как и субтотальное облучение лимфатических коллекторов в настоящее время практически не используется у больных с локальными стадиями лимфомы Ходжкина. Но при III-IV стадиях оно позволяет повысить на 20% общую выживаемость [114]. По данным других авторов после проведения 6 курсов МОРР/ABVD и мантийного облучения у больных с III-IV стадиями лимфомы Ходжкина 15-летняя безрецидивная выживаемость составила 82% [90]. Аналогичные результаты получены в исследовании POF81/34 [23]. У пациентов с III стадией лимфомы Ходжкина после 3 курсов ABVD проводилось субтотальное облучение лимфатических коллекторов. Десятилетняя безрецидивная выживаемость пациентов с полной ремиссией составила 85%, общая – 92%.

По данным НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова при III стадии лимфомы Ходжкина, 10-летние показатели общей и безрецидивной выживаемости были достоверно ниже при облучении исходно пораженных групп лимфатических узлов, чем при субрадикальной программе лучевой терапии [11].

В. П. Харченко и соавторы, анализируя роль лучевой терапии при IV стадии лимфомы Ходжкина, подчеркивают, что субрадикальная программа лучевой терапии достоверно увеличивает пятилетнюю выживаемость по сравнению с локальными программами в рамках комплексного лечения (79,6% и 33% соответственно). Преимущества различий по параметру общей (87,7% и 60,7%) и общей опухоли специфической выживаемости (93% и 75%) не достигли статистически значимого уровня [17].

4. Терапевтическое органное облучение. По данным РНЦРР при IV стадии лимфомы Ходжкина с очаговым органным поражением и частичной ремиссией после химиотерапии органное облучение достоверно улучшало отдаленные результаты лечения [17].

У больных с IV стадией лимфомы Ходжкина, которым после проведения полихимиотерапии по схеме СОРР производили облучение пораженных органов общая выживаемость составила 94-95%, безрецидивная – 84-87% [29]. Однако, с учетом

химиорезистентных больных (26%), показатели 5-летней общей выживаемости составили 42%, безрецидивной – 25% [1, 2].

В то же время, в ряде публикаций сообщается, что при первичном поражении легких и печени рецидивы лимфомы Ходжкина чаще диагностируются в лимфатических узлах, что ставит под сомнение целесообразность облучения пораженных органов [24, 125].

5. Профилактическое органное облучение. В начале 70-х годов группа авторов из Стэнфордского университета предложила идею профилактического органного облучения. Проведя многофакторный анализ, авторы доказали, что после органного облучения такие факторы риска, как массивное поражение средостения, вовлечение в процесс корневых лимфатических узлов и селезенки утрачивают свое прогностическое значение [83, 87].

Термин “расширенная радикальная программа лучевой терапии” лимфомы Ходжкина, включающей профилактическое органное облучение предложен в РНЦРР в середине 80-х гг. [4]. Были отмечены высокие показатели выживаемости [16]. Однако в настоящее время, после появления новых интенсивных схем химиотерапии лимфомы Ходжкина, профилактическое органное облучение потеряло свою актуальность [24, 125] и интересно лишь в историческом плане [5, 59, 68].

Таким образом, в настоящее время облучение лимфатических коллекторов, расположенных ниже диафрагмы и/или селезенки проводится только при их исходном поражении, что возможно при любой стадии заболевания, учитывая возможность первичной локализации лимфомы Ходжкина в забрюшинных и подвздошных лимфатических узлах а также в селезенке. Используемый диапазон суммарных очаговых доз (20-44Гр) [5] даже в нижнем пределе превосходит толерантный для эпителия тонкого кишечника уровень [128], что делает лучевое повреждение тонкого кишечника практически неизбежным. Учитывая индивидуальную вариабельность радиочувствительности, степень тяжести этих повреждений и способность нормальных тканей к их репарации остаются плохо прогнозируемыми [132].

[Перейти в оглавление статьи >>>>](#)

Современные аспекты комплексного лечения лимфомы Ходжкина

В настоящее время развитие новых программ лечения связано с интенсификацией лекарственных схем в рамках комплексного лечения распространенной лимфомы Ходжкина и минимизацией лучевого компонента [5, 28, 43, 76].

Немецкой группой по изучению лимфомы Ходжкина предложен интенсифицированный 14-дневный вариант BEACOPP для лечения распространенной лимфомы Ходжкина. Трехлетние показатели безрецидивной выживаемости 94 пациентов с IIВ–IV стадиями, составили 90%, общей – 97% [126]. Но по данным Hellenic Cooperative Oncology Group, основанным на анализе результатов лечения 51 пациента с IIА–IV стадиями лимфомы Ходжкина с применением модифицированного базового BEACOPP и лучевой терапии на остаточные и массивно пораженные области трехлетняя общая выживаемость составила только 82%, безрецидивная выживаемость – 72,5% [52].

С 2003 года GHSB принята новая исследовательская программа лечения лимфомы Ходжкина:

1. Протокол HD13 (для благоприятного прогноза) – 2 ABVD (или 2 ABV, 2 AVD, 2AV) + облучение пораженных зон.
2. Протокол HD14 (для промежуточного прогноза) - 4 ABVD + 2 BEACOPP (эскалированный) + облучение пораженных зон.
3. Протокол HD15 (для неблагоприятного прогноза) – сравниваются 6 и 8 эскалированных BEACOPP или 8 базовых курсов BEACOPP (B14). Лучевая терапия проводится при положительных данных позитронной эмиссионной томографии.

Авторы предостерегают от слепого копирования представленных протоколов, подчеркивая, что они являются чисто научным исследованием [53].

2. В соответствие с современными тенденциями совершенствования программ химиолучевого лечения лимфомы Ходжкина в РНЦРР разработаны новые оригинальные схемы интенсивной химиотерапии: интенсифицированный вариант схемы ABVD, CHOPP/ABVD, CEA/ABVD [4,13].

Как самостоятельно, так и в сочетании с лучевой терапией все эти схемы потенциально способны вызвать токсические поражения органов желудочно-кишечного тракта.

[Перейти в оглавление статьи >>>](#)

Осложнения химиотерапии

Реакции организма на химиотерапию представляют собой сложный и многокомпонентный процесс. Предпринимались попытки классифицировать осложнения, возникающие при данном виде лечения. На наш взгляд, патогенетическая классификация, предложенная Гершанович М.Л. и соавт. в 1982г наиболее полно отражает суть этих реакций и удобна в клиническом использовании [3]. Приводим эту классификацию выделив жирным шрифтом осложнения прямо или косвенно относящиеся к желудочно-кишечному тракту

Клиническая классификация осложнений химиотерапии опухолевых заболеваний цитостатиками.

I. Осложнения, связанные с токсическим (цитостатическим) действием препаратов

1. Местнораздражающее (неспецифическое) действие

- токсические дерматиты (эритематозные, везикулезные и др. формы)
- воспалительные инфильтраты и некрозы подкожной клетчатки
- флебиты, тромбофлебиты (в том числе с исходом во флебосклероз, окклюзией просвета вен и гиперпигментацией кожи по ходу вен)
- асептические циститы (при инстилляциях цитостатиков)
- асептические серозиты (плевриты, перикардит и перитонит) в результате внутрисосудистого введения цитостатиков
- нейропатии (при интратекальном введении цитостатиков)

2. Системные, относительно неспецифические побочные эффекты

- миелодепрессия (лейкопения, тромбоцитопения, в том числе с геморрагическим синдромом, анемия, панцитопения, в том числе с геморрагическим синдромом)
- диспепсический синдром (анорексия, тошнота и рвота, в том числе центрального нервно-рефлекторного генеза и за счет раздражения рецепторов слизистой оболочки желудка и кишечника, профузное опорожнение кишечника, диарея нервно-рефлекторного генеза, поражения слизистых оболочек пищеварительного тракта.
- поражения кожи и ее придатков (фотосенсибилизирующий эффект, гиперпигментация, гиперкератоз, склеротические изменения кожи и подкожной клетчатки, трофические язвы, некрозы, дерматит в зоне бывшего облучения, алоpecia, трофические изменения и потеря ногтей
- нарушения репродуктивной функции (олиго- и азооспермия, аменорея и дисменорея

3. Системные, сравнительно специфические побочные действия

- нейротоксическое действие (интоксикационные психозы, парестезии, невриты и полиневриты, атония кишечника, вплоть до кишечной непроходимости, мозжечковая атаксия, лекарственная лихорадка).

- гепатотоксическое действие (гепатопатии (повышение активности трансаминаз и т.д., токсический гепатит, цирроз печени)
- панкреатотоксический эффект (токсический панкреатит, деструкция β -клеточных структур (островков Лангерганса)
- кардиотоксический эффект (дистрофия миокарда, миокардит токсический, в том числе с исходом в острую сердечную недостаточность, обострения ишемической болезни сердца
- поражения легких (острый токсический интерстициальный пульмонит, пневмофиброз)
- поражения мочевыделительной системы (асептический, геморрагический цистит, атония мочевого пузыря, интерстициальный нефрит, токсический гломерулонефрит, гиперурикемическая нефропатия
- осложнения со стороны системы свертывания крови (коагулопатии с геморрагическим синдромом)
- поражение зрительного аппарата (катаракта)
- эндокринно-обменные нарушения (гипогликемия, гипергликемия и др., гипокортицизм, нарушения функции гипофиза, остеопороз, гинекомастия
- хромосомные нарушения, тератогенные эффекты
- канцерогенное действие (возникновение вторичных опухолей)

II Осложнения, связанные с иммунным дисбалансом

1. Иммунодепрессивное действие (интеркуррентная инфекция, обострение хронической очаговой инфекции, дисбактериоз кишечника, прогрессирование опухолевого процесса
2. Аллергические реакции (аллергические формы поражения кожи, аллергический пульмонит, общие реакции анафилактического типа)
3. Аутоиммунные реакции (лейкопения, агранулоцитоз, тромбоцитопения, анемия (гемолитическая), васкулиты, в том числе и с поражением сосудов желудочно-кишечного тракта

III. Осложнения, обусловленные непереносимостью цитостатика (врожденной сверхчувствительностью, идиосинক্রазией)

1. Любые осложнения, но чаще всего связанные с основными цитотоксическими свойствами препарата
2. Парадоксальные и несвойственные фармакологическому действию препаратов реакции

IV. Осложнения, вызванные взаимодействием в организме цитостатика с другими лекарствами.

1. Усиление свойственных цитостатикам токсических эффектов
2. Появление несвойственных цитостатику побочных действий за счет образования новых метаболитов и других механизмов
3. Усиление цитостатиком токсичности других фармакотерапевтических средств.

Как ясно из представленной классификации, существуют разнообразные патогенетические механизмы вызывающие поражения желудочно-кишечного тракта при химиотерапии онкологических заболеваний и в частности при лимфоме Ходжкина. При этом в IV разделе классификации отсутствуют осложнения, вызванные суммацией повреждений, вызываемых химиотерапией и лучевой терапией, что имеет особое значение при химиолучевом лечении лимфомы Ходжкина

[Перейти в оглавление статьи >>>>](#)

Диспепсический синдром при химиотерапии

С побочным действием противоопухолевых препаратов на гемопоэз конкурирует по частоте диспепсический синдром, частота которого составляет около 90% [3]. Он возникает обычно как одна из форм непосредственных или ближайших токсических реакций, связанных как со свойствами, так и с полученной суммарной дозой цитостатика. Передозировка (абсолютная или относительная) цитостатика, обычно не вызывающая проявлений диспепсии, несомненно, способна привести к ряду подобных расстройств. Однако, если учесть терапевтические пределы разовых и суммарных доз препаратов, то их качественная характеристика в отношении способности обуславливать диспепсический синдром преобладает над количественными факторами [3].

Диспепсический синдром включает в себя в различных комбинациях тошноту, рвоту, анорексию, стоматит, реж – эзофагит, диарею, симптом «раздраженного желудка», а при специфических условиях – атонию кишечника и язвенные поражения желудочно-кишечного тракта.

Часть перечисленных осложнений может наблюдаться сразу или через несколько часов после первых введений препарата и закономерно повторяться при последующих введениях. Такой рефлекторный побочный эффект обычно заключается в появлении тошноты и рвоты. В зависимости от скорости метаболизма и выведения цитостатика из организма тошнота и рвота бывают кратковременными или длящимися до 1-2 суток.

Чувствительность к эметическому действию цитостатиков весьма индивидуальна. При лечении одним и тем же препаратом в стандартном режиме и дозах у одних больных возникает неукротимая рвота, а у других не наблюдается даже тошноты. Способность вызывать тошноту и рвоту центрального происхождения характерна для хлорэтиламинов (эмбихин, циклофосфан), некоторых антиметаболитов (фторурацил, метотрексат), соединений нитрозомочевины, антибиотиков (блеомицин, брунеомицин, рубомицин) и других препаратов. Рефлекторный механизм рвоты сохраняется при раздражающем действии на рецепторы тонкой кишки хлорэтиламинов, а также при непосредственном повреждающем действии антиметаболитов на слизистую оболочку. Пероральный прием некоторых препаратов не влияет на механизм рвоты и тошноты, но компонент местно-раздражающего действия может быть более выражен.

Причиной поражения слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта от мукозита до язвенных изменений является прямое цитотоксическое действие химиотерапевтических препаратов на быстро пролиферирующий эпителий слизистой [3]. При этом, дополнительным механизмом появления выраженных повреждений кишечника может оказаться дисбактериоз, как следствие лейкопении, индуцированный самими цитостатиками, либо как следствие назначения антибиотиков, подавляющих нормальную интестинальную флору [3].

Язвенные поражения кишечника являются самым тяжелым осложнением из группы диспепсических расстройств, чреватых кровотечениями и перфорациями. Стоматит и диарея у больных, подвергшихся лечению цитостатиками, должны всегда рассматриваться как предвестники язвенных поражений кишечника [3].

Диспепсический синдром представляется существенной частью наиболее общих для различных цитостатиков и относительно неспецифических побочных действий, требующих специальных мер профилактики и лечения, если они превышают допустимые пределы манифестации, согласно рекомендациям ВОЗ по градации побочных эффектов химиотерапии [135]. Таким пределом является симптоматика с оценкой 2 балла и более (табл. 1). Диспепсические нарушения 3-й и 4-й степени ведут к необходимости временного или окончательного прекращения цитостатической терапии в любом ее варианте и проведения неотложной терапии [3]. Следует отметить, что в существующих классификациях токсичности химиотерапии и лучевой терапии в отношении желудочно-кишечного тракта степень повреждения кишечника основывается только на жалобах

больного и клинических симптомах, без объективного описания визуальной картины повреждения, как это принято для кожи и слизистой полости рта.

Таблица 1. Оценка интенсивности (в баллах) диспепсического синдрома по шкале ВОЗ

Осложнение	0	1	2	3	4
Стоматит	Нет	Раздражение, гиперемия	Гиперемия, изъязвления, возможность принимать твердую пищу	Язвы, возможность принимать только жидкую пищу	Питание не представляется возможным
Тошнота и рвота	Нет	Тошнота	Кратковременная рвота	Рвота, требующая коррекции	Неукротимая рвота
Диаррея	Нет	Переходящая, меньше 2 дней	Переносимая, но больше 2 дней	Непереносимая, требующая лечения	Профузный понос с наличием крови в кале, обезвоживание

[Перейти в оглавление статьи >>>](#)

Лучевые повреждения желудочно-кишечного тракта

Лучевая терапия онкологических больных может приводить к острым и отсроченным повреждениям нормальных тканей, которые наблюдаются в пределах от нескольких дней до недель или месяцев и даже лет после облучения. Исследования в области лучевых повреждений нормальных тканей продолжаются и сегодня [57, 65, 69, 82, 97, 107-109, 118-122, 131].

На клеточном уровне острые лучевые повреждения различных отделов желудочно-кишечного тракта обусловлены гибелью стволовых клеток эпителия. Стволовые клетки эпителия ворсин тонкой кишки, локализующиеся на дне крипт являются наряду со стволовыми клетками костного мозга одними из самых радиочувствительных клеток организма. При тотальном однократном облучении симптомы поражения тонкой кишки появляются при дозе порядка 5,5Гр [25].

По последним данным повреждения нормальных тканей, индуцированных ионизирующим излучением, различаются в зависимости от органа мишени и типов клеток [107]. Острые или ранние реакции изначально характеризуются быстро возникающими изменениями в течение нескольких часов, такими как нарастающий отек эндотелия, повышение проницаемости сосудов и отек тканей за счет инфильтрации лимфоцитами. Апоптоз эндотелиальных клеток – важная составляющая в картине острого радиационного повреждения сосудистой системы облученного органа. Ответ сосудистой системы на облучение определяется отношением гибели клеток и процессами регенерации при помощи выживших стволовых клеток [107].

Поздние реакции, встречающиеся через месяцы или даже года после облучения являются изначально результатом радиационно-зависимого истощения пула тканеспецифичных стволовых клеток, приводящее к фиброзным изменениям в тканях, дисфункции и некрозу пораженного органа. Хотя, раннее возбуждение молекулярных

связей, результируя манифестацию поздних реакций происходит сразу после облучения, гибель клеток и процессы перестройки тканей, начинающиеся с этих механизмов, развертываются долгое время [107].

Лучевое повреждение сосудов протекает двумя путями. Острые сосудистые изменения (до 24 часов) представлены, в основном, индуцированной радиацией гибелью клеток эндотелия [108]. Поздние (до нескольких месяцев) включают расширение капилляров, истончение базальной мембраны, телеангиоэктазии и потерей коллагена [109]. Капилляры – самый чувствительный компонент сосудистого русла, так ремоделирование стромы может повышать тканевую радиочувствительность [104,55]. Например, эндотелий капилляров отвечает на облучение адгезией лейкоцитов, разбуханием клеток эндотелия и снижением проницаемости капилляров [48].

Клеточные и молекулярные реакции эндотелиальных клеток на ионизирующее излучение хорошо изучены только *in vitro* [45].

Увеличение концентрации цитокинов в тканях после облучения является важным патогенетическим механизмом развития острой фазы воспаления с последующим формированием поздних стромальных повреждений. [55].

Ремоделирование стромы есть многокомпонентный процесс, происходящий по межклеточным связям через цитокины и факторы роста, которые индуцируются в процессе ответа на облучение каждым типом клеток в отдельности. Специфические фиброзные изменения, такие как накопление коллагена и других белков экстрацеллюлярного матрикса, в основном основываются на реактивации системы фибробластов [131,118,122]. Это показывает, что ионизирующее излучение индуцирует конечную дифференцировку потенциальных митотических фибробластов в постмитотические фиброциты [31,57,82,119]. Окончательно дифференцированные фиброциты функционируют и активируют клетки системы фибробластов для продукции тканеспецифичных коллагена и молекул матрикса, обычно факторов роста и цитокинов [82,118,120,121].

Основываясь на этих функциональных свойствах фибробласт-фиброцит системы, можно предположить, что индуцированная излучением аккумуляция постмитотических фиброцитов приведет к увеличению синтеза и экстрацеллюлярному отложению коллагена [107].

Другой патогенетический аспект в контексте постлучевой перестройки ткани был изучен Strup-Perrot и соавторами [129]. Исследуя воздействие ММП белков у крыс в процессах перестройки экстрацеллюлярного матрикса эпителия толстой кишки при облучении, они определили две фазы ответа ткани на лучевую агрессию – эпителиальное оголение и последующее заживление. Исследование показало, что в фазе обнажения, повреждения слизистой оболочки сочетались с локальным подъемом ММП подтипов, включающихся в процессы деградации базальной мембраны.

[Перейти в оглавление статьи >>>](#)

Лучевая диагностика лучевых повреждений желудочно-кишечного тракта в процессе лучевого лечения

Обычно, лучевые повреждения полых органов встречаются редко при применении доз до 40Гр . Повышение разовых очаговых доз и уменьшение полей облучения ежедневно, повышают вероятность повреждений полых органов [92]. Использование многих химиотерапевтических препаратов, например адриамицина, потенцирует эффекты от лучевой терапии и увеличивает риск лучевых повреждений [139]. Предшествующее хирургическое лечение, особенно операции на тазовых органах, повышают риск лучевого повреждения тонкой кишки [113, 114,64,85].

Время реакции на лучевое повреждение кишечника непостоянно. Острая симптоматика ассоциируется с терапией вообще, и исчезает через короткое время после окончания лечения. Симптомы обычно появляются в промежутке от 4 месяцев до 2 лет после проведенного противоопухолевого лечения [91]. В общем, отсроченные изменения ассоциируются с фиброзом, тогда как ранние – с воспалительными реакциями. Определить строгие различия между острыми и хроническими изменениями не всегда возможно и последние изменения могут быть ассоциированы с острыми реакциями, т.к. переход между ними вариабелен.

[Перейти в оглавление статьи >>>>](#)

Пищевод

При рентгенологическом исследовании с бариевой взвесью, патологическая подвижность, обычно вследствие неспособности пораженного сегмента воспроизводить перистальтические движения, есть самый частый признак острого лучевого повреждения пищевода [103, 67]. Отек слизистой оболочки, представленный часто зазубренным узором, может быть виден в течение 1 месяца по окончании лучевой терапии. Стриктуры не характерны и если образуются, то через 3-18 месяцев после облучения. Они обычно гладкие с постепенно сужающимися краями. Изъязвления встречаются редко и обычно там где было интенсивное вовлечение в онкологический процесс стенки пищевода. При компьютерной томографии стенки пищевода истончены и можно увидеть воспалительные изменения слизистой оболочки [92].

[Перейти в оглавление статьи >>>>](#)

Желудок и двенадцатиперстная кишка

Два вида рентгенологической картины обнаруживаются в желудке [99]. Язвы, которые неотличимы от острых пептических язв на сериях рентгенологических снимков. Эти индуцированные излучением язвы, заживают длительно и не полностью. Другой вид повреждений, диагностируемый в желудке, это неподвижный и сужающий антропилорическую область инфильтрат. Слизистая оболочка может быть неправильной формы и близко напоминать начальные формы рака желудка. Истончение стенок может быть диагностировано при помощи компьютерной томографии [60,99]. В двенадцатиперстной кишке данные изменения могут протекать в виде незаживающих язв с деформацией органа, но обычно они представлены дискинезией по атоническому типу с истончением складок и/или со стенозом.

[Перейти в оглавление статьи >>>>](#)

Тонкая кишка

Изменения в тонкой кишке могут быть диагностированы при рентгенологическом исследовании с бариевой взвесью, и включают в себя истончение и распрямление складок и сфинктеров вследствие подслизистого отека и фиброза, изменений в лимфоидном аппарате кишки, разделения петель вследствие истончения стенок кишки, и областей со стенозами [62, 78, 132, 141, 56]. Стенозы могут быть по протяженности длинными и короткими и также могут быть и множественными. Здесь поверхность слизистой обычно гладкая, и не напоминает злокачественный процесс как в желудке. Терминальные отделы тонкой кишки поражаются намного чаще, т.к. этот отдел кишки больше фиксирован, нежели остальные ее отделы [101]. Фиксация кишечных петель с углообразованием и спаечным процессом вследствие мезентериального фиброза может быть диагностирована рентгенологическими методами. Эти изменения отличаются от остальных причин адгезии и мезентериального фиброза.

Находки при проведении компьютерной томографии обычно неспецифичны. Здесь может диагностироваться истончение стенки кишки. Подслизистый отек может быть показан как низко-разряженная область без истончения стенок [46]. Кратковременное

истончение кишечной стенки в ближайшее время после облучения может нивелироваться. Мезентериальный отек и фиброз может быть диагностирован как повышение плотности в брыжейке.

[Перейти в оглавление статьи >>>>](#)

Толстая кишка

Прямая кишка и ректосигмоидный отдел толстой кишки наиболее часто поражается при лучевой терапии на органы таза. Минимальные изменения определяются при исследовании с бариевой взвесью, включающие уменьшение массы, увеличение прекрестцового пространства и сглаженность Хаустоновских складок. Процессы сужения могут быть тяжелыми все больше острых нарушений могут накладываться друг на друга [84, 78, 56, 46]. Спазм, неровность слизистой оболочки, фокальные язвы, свищевые ходы и фистулы могут также встречаться и обычно ассоциируются с острыми симптомами или с усилением хронической симптоматики. Фистулы протекать длительно.

КТ признаки также включают расширение предкрестцового пространства, снижение массы органа с истончением стенок прямой кишки и истончение преректальной фасции и фиброз пресакральных тканей[46].

[Перейти в оглавление статьи >>>>](#)

Поздние осложнения после специального лечения лимфомы Ходжкина

Основным аргументом противников применения лучевой терапии является большое количество осложнений со стороны легких и сердца [30, 42, 66, 71, 127], высокий риск развития солидных опухолей [70, 98, 128, 130]. По мнению Норре R.T., при сроках наблюдения более 15 лет риск смерти от этих осложнений превышает риск смерти собственно от лимфомы Ходжкина [74]. Однако наиболее актуальной эта проблема представляется для больных с локальными стадиями, имеющих наиболее благоприятный прогноз, у которых вероятность умереть от лимфомы Ходжкина после 10-летней ремиссии близка к нулю.

По данным Стэнфордского университета в структуре смертности больных с лимфомой Ходжкина второе место после смерти от прогрессирования заболевания (41%) занимают вторичные опухоли (26%), а третье – сердечно-сосудистые заболевания (16%), связанные с облучением средостения [98]. По мнению De Vita V.T. смертность от поздних осложнений лечения на 20% снижает 20-летнюю общую выживаемость больных лимфомой Ходжкина [42]. При этом первые 15 лет наблюдения преобладает смертность от самого заболевания, в дальнейшем кривая смертности образует “плато”, а смертность от осложнений лечения продолжает нарастать и к 30 годам вдвое превосходит смертность от лимфомы Ходжкина [41, 98].

По данным голландских исследователей [20, 142] на основании изучения 2689 больных, леченых в период 1965-1995 гг., из молодых больных (до 41 года на момент постановки диагноза) и проживших 5 лет и более (1474 больных, медиана наблюдения 18 лет) только лучевую, только химиотерапию или комбинированное лечение ранее получали примерно равные доли больных. Выявлено 3-5-кратное увеличение риска инфарктов миокарда, ишемической болезни сердца и поражения клапанного аппарата сердца, прямо связанное с облучением средостения, особенно у больных, леченых в молодые годы, а также увеличение риска этих заболеваний в группе больных, получавших антрациклинсодержащие режимы химиотерапии.

По данным GHSG через четыре года после окончания протокола исследования HD7-9 от вторичных опухолей скончалось 2,3% больных после COPP/ABVD, 1,1% - после базового BEACOPP и 2,4% - после эскалированного BEACOPP [44].

В диссертационной работе П.В. Даценко отмечен невысокий процент поздних осложнений у пролеченных больных за 1980-2000 гг. Проблема острых нелимфобластных

лейкозов (0,7%) связывается автором с лекарственным компонентом в лечении лимфомы Ходжкина. Частота возникновения вторичных злокачественных опухолей (3,1%) и кардиальных осложнений (2%) не увеличивается с интенсификацией специального лечения. Достоверных различий в количестве инфекционных осложнений с летальным исходом (0,5%) в группах с чисто лучевым и комплексным лечением не получено [5].

Облучение шеи и/или верхнего средостения может вызвать субклинический гипотиреозидизм примерно у 1/3 больных [138].

Серьезные инфекционные осложнения, включая сепсис, у излеченных больных лимфомой Ходжкина известны давно и связаны как с первичной иммунонекомпетентностью больных, так и с проводимым лечением: химиотерапией, спленэктомией, облучением селезенки; с ними связаны до 10% всех смертей излеченных больных [35]. Известен высокий уровень инфицированности гепатитом В у больных лимфомой Ходжкина [81]. После лечения имеется повышенный риск возникновения туберкулеза, снижение функций В-системы иммунитета [87,88].

К частым поздним осложнениям лучевого лечения лимфомы Ходжкина относятся также атрофия и постлучевой фиброз кожи и подкожной клетчатки, атрофия мышц у детей и подростков, ксеростомия, фиброзе верхней трети левой почки после облучения селезенки.

Из редких неврологических осложнений может наблюдаться миелопатия двух типов. Первая (около 5% больных) возникает через 1,5-3 месяца после лучевой терапии мантиевидным полем и проявляется острыми пронизывающими болями в шею и нижние конечности (синдром Лермитта), которые проходят постепенно через несколько месяцев самостоятельно. Вторая – лучевой поперечный миелит – представляет собой тяжелое осложнение с пара- и тетрапарезом и дисфункцией тазовых органов [10].

В сравнении с другими органами и системами, состояние желудочно-кишечного тракта в целом и тонкой кишки в частности в литературе отмечено лишь в единичных работах.

Таким образом, изучение отечественной и зарубежной литературы позволило заключить нижеследующее:

- все компоненты современных программ лечения лимфомы Ходжкина токсичны для желудочно-кишечного тракта;
- оценка состояния желудочно-кишечного тракта в процессе химиолучевого лечения имеет большое значение в диагностике ряда патологических состояний (в первую очередь - эрозивные и язвенные поражения);
- состояние желудочно-кишечного тракта в процессе и в отдаленные сроки химиолучевого лечения у больных лимфомой Ходжкина систематически не изучалось.

[Перейти в оглавление статьи >>>>](#)

Список литературы:

1. Байсоголов Г.Д., Шахтарина С.В. Лечение больных лимфогранулематозом III Б стадии // Мед. радиол. и радиац. безоп.-1994.-т.39.-№1.-с.41-46.
2. Байсоголов Г.Д., Шахтарина С.В., Павлов В.В. Лечение лимфогранулематоза I-IV стадии // Мед. радиол.-1992.-т.37.-№3-4.-с.27-28.
3. Гершанович М.Л. Осложнения при химио- и гормонотерапии злокачественных опухолей.-М.: Медицина, 1982, 224 с.
4. Даценко П.В. Расширенная радикальная программа лучевой терапии с профилактическим облучением легких у больных лимфогранулематозом // Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.-Москва.-1994.
5. Даценко П.В. Сбалансированное сочетание лучевого и лекарственного компонентов при комплексном лечении лимфогранулематоза. Дисс. д-ра мед. наук.-М.-2004.-235 с.
6. Демина Е.А. Современное лечение первичных больных лимфомой Ходжкина // VII Росс. онкол. Конгресс.- Москва.-2003.-С.103-108.

7. Демина Е.А., Ткачев С.И., Трофимова О.П. и др. Комбинированная химиолучевая терапия первичных больных лимфомой Ходжкина // VIII Росс. Онкол. Конгресс.- Москва.-2004.-С.121-125.
8. Ильин Н.В. Лимфома Ходжкина (болезнь Ходжкина) (лекция, часть I) // Вестник гематологии. – 2006. – т.2, №4. – С.51-58.
9. Ильин Н.В. Лимфома Ходжкина (болезнь Ходжкина) (лекция, часть II) // Вестник гематологии. – 2006. – т.3, №1. – С.65-70.
10. Ильин Н.В., Виноградова Ю.Н. Поздние осложнения терапии больных лимфомой Ходжкина //Практическая онкология. – 2007. – т.8 №2. – С.96-101.
11. Канаев С.В, Гершанович М.Л., Гиршович М.М., Голованов С.Г. Клиническая оценка эффективности химиолучевого лечения лимфомы Ходжкина III стадии // VIII Росс. Онкол. Конгресс.- Москва.-2004.-С.118-120.
12. Переслегин И.А., Филькова Е.М. Лимфогранулематоз. М., 1980.
13. Мельник Ю.Д. Новые программы лучевого и лекарственного лечения лимфогранулематоза. // Автореф. дисс. к.м.н., Москва, 2006.
14. Пробатова Н.А. Морфологические критерии диагностики лимфомы Ходжкина // VI ежегодная Росс. онкол. конф.-Тез. докл.-Москва.-2002.-С. 46 - 47.
15. Тумян Г.С., Тупицин Н.Н, Пробатова Н.А и др. Клиническая и иммуноморфологическая характеристика двух различных форм лимфомы Ходжкина // VI ежегодная Росс. онкол. конф.-Тез. докл.-Москва.-2002.-С. 47 - 49.
16. Харченко В.П., Паньшин Г.А., Сотников В.М., Даценко П.В. Опыт и перспективы расширенной радикальной программы лучевой терапии с профилактическим облучением легких и печени у больных лимфогранулематозом.// Вопр. онкол.- 2000.- Т.46.-№6.-С.718-723.
17. Харченко В.П., Паньшин Г.А., Сотников В.М., Даценко П.В. Роль лучевой терапии в лечении IV стадии болезни Ходжкина // VIII Росс. Онкол. Конгресс.- Москва.-2004.-С.120.
18. Щербенко О. И., Пархоменко Р.А., Зелинская Н.И., Снигирева Р.Я., Ардатова Г.В., Халиль Е.Ф., Скворцова О.Ю., Сычева Н.А.,Пуртова Г.С., Зуева А.В., Кошкин В.Ф., Снигирев Я.В. Отдаленные последствия химиолучевого лечения лимфогранулематоза у детей//VII Росс. Научн. форум Радиология.- Москва.- 2006.- С. 270.
19. Aisenberg A.C. Problems in Hodgkin's disease management // Blood.-1999.-v.93.-n.3.-p.761-779.
20. Aleman B.M.P, van den Belt-Dusebout A.W., Klokman W.J., et. al. Late cardiotoxicity after treatment for Hodgkin lymphoma.//Blood.- 2007.- Vol.109(5). – P.1878-1886.
21. Aleman B.M., Belt-Dusebout A.W., Klakman W.J. at al. Long-term cause-specific mortality of patients treated for Hodgkin's disease // J.Clin. Oncol. – 2003. – Vol.21 – P.3431-3439
22. Allen-Mersh TG, Wilson EJ, Hope-Stone HFel al. (1986) Has the incidence of radiation-induced bowel damage following treatment of uterine carcinoma changed in the last 20 years? .1 R Soc Med 79: 387 390
23. Andrieu J.M., Jais J.P., Colonna P., et al. Ten-year results of strategy combining three cycles of ABVD and high-dose extended irradiation for treating Hodgkin's disease at advanced stages // Ann Oncol.-1998.-v.9-p.195-203.
24. Andrieu J.M., Weh H.J., Tielliet F., et al. Localisation pulmonaire de la maladie de Hodgkin. Aspects initiaux et evolution // La Nouv. Presse Med.-1978.-v.7-p.3737-3741.
25. Anno G.H., Daum S.J., Withers H.R. et al. Symptomatology of acute Radiation Effects in Humans After Exposure to Doses of 0,5-30Gy. Health Physics 1989. – V.56.- N.6. – P.821-838
26. Aversa S. M., Salvagno L., Soraru M., at al. Stanford V regimen plus consolidative radiotherapy is an effective therapeutic program for bulky or advanced-stage Hodgkin's disease. //Acta Haematol., 2004, v. 112(3), p. 141-147.
27. Ballova V., Ruffer J.U., Haverkamp H., at al. A prospectively randomized trial carried out by the German Hodgkin Study Group (GHSG) for elderly patients with advanced Hodgkin's

- disease comparing BEACOPP baseline and COPP-ABVD (study HD9elderly). // *Ann Oncol.*, 2005, v. 16(1), p. 124-31.
28. Barlett N.L., Rosenberg S.A., Hoppe R.T., et al. Brief chemotherapy, Stanford V, and adjuvant radiotherapy for bulky or advanced-stage Hodgkin's disease: A preliminary report // *J. Clin. Oncol.*- 1995.-v.13.-p.1080-1088.
29. Behar R.A., Horning S.J., Hoppe R.T., et al. Hodgkin's disease with bulky mediastinal involvement: Effective management with combined modality therapy // *Int. J. Radiat Oncol Biol. Phys.*- 1993.-v.25.-p.771.
30. Boivin J.F., Hutchison G.B., Lubin J.H., Mauch P. Coronary artery disease mortality in patients treated for Hodgkin's disease // *Cancer.*-1992.-v.69-p.1241-1247.
31. Burger A, Loeffler H, Bamberg M, et al: Molecular and cellular basis of radiation fibrosis. *Int J Radiat Biol* 73:401-408, 1998
32. Canellos G. Is ABVD the standard regimen for Hodgkin's disease based on randomized CALGB comparison of MOPP, ABVD and MOPP alternating with ABVD? // *Leukemia.*-1996.-v.10.-(Suppl 2).- p.68.
33. Canellos G., Anderson J., Propert K., et al. Chemotherapy of advanced Hodgkin's disease with MOPP, ABVD, or MOPP alternating with ABVD // *N Eng J Med.*-1992.-v.327-p.1478.
34. Carbone P.P., Kaplan H.S., Musshoff K. et al., Report of the committee on Hodgkin's disease staging classification. // *Cancer Res.* – 1971. - V.31. - P.1860.
35. Canellos G.P., Lister T.A., Sklar J.L. *The Lymphomas*, W.B.Saunders Comp. 1998.
36. Carella A.M., Prencepe E., Pungolino E., et al. Twelve years experience with high-dose therapy and autologous stem cell transplantation for high-risk Hodgkin's disease patients in first remission after MOPP/ABVD chemotherapy // *Leukemia and Lymphoma.*-1996.-v.21.-N.1-2.-p.63-70.
37. Chittal S. M., Alard C. et al. // *Amer. J. Sur. Path.*, 190, v. 14 (11), p. 1024.
38. Chopra R., McMillan A.K., Linch D.C., et al. The place high-dose BEAM therapy and autologous bone marrow transplantation in poor-risk Hodgkin's disease. A single-center eight-year study of 155 patients // *Blood.*-1993.-v.81.- p.1137.
39. 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.-v.21.-p.447-449.
40. Canellos G.P., Lister T.A., Sklar J.L. *The Lymphomas*, W.B.Saunders Comp. 1998.
41. De Vita V.T., Hellman S., Rosenberg S.A. *Cancer: Principles Practice of Oncology*. 4th Edition.// Philadelphia.-1993.-V.2.- P. 1819-1858.
42. De Vita V.T., Hellman S., Rosenberg S.A. *Cancer: Principles Practice of Oncology*. 6th Edition.// Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers.-2001.-chapter 45.
43. Diehl V., Franklin J., Hasenclever D., et al. BEACOPP: A new regimen for advanced Hodgkin's disease // *Annals of Oncology*. - 1998.-v.9.-(Suppl.5).-p.67-71.
44. Diehl V., Franklin J., Paulus U., et. al. Dose escalated BEACOPP chemotherapy regimen for advanced stage Hodgkin's disease: final analysis of the HD9 randomized trial of the GHSG.// *Ann. of Oncology*.- 2002.- v13.-suppl.2.- p.-25.
45. Dimitrievich GS, Fischer-Dzoga K, Griem ML: Radiosensitivity of vascular tissue: I-Differential radiosensitivity of capillaries: A quantitative in vivo study. *Radiat Res* 99:511-535, 1984
46. Doubleday LC, Bernardino ME (1980) CT findings in the peri-rectal area following radiation therapy. *J Comput Assist Tomogr* 4: 634-638
47. DuBrow RA (1994) Radiation changes in the hollow viscera. *Semin Roentgenol* 29: 38-52
48. Jaenke RS, Robbins ME, Bywaters T, et al: Capillary endothelium: Target site of renal radiation injury. *Lab Invest* 68:396-405, 1993
49. Jaffe E., Harris N., Stein H., Vardiman J. // IACR Press, 2001, Lyon.

50. Josting A., Wiedenmann S., Franklin J., et al. Secondary myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes in patients treated for Hodgkin's disease: a report from the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. // J. Clin. Oncol., 2003, vol. 21 (18), p. 3440-3446.
51. Josting A., Behringer K., Engert A., Diehl V. Modern pharmacotherapy of Hodgkin disease. // Internist (Berl), 2004, v. 45(1), p. 93-101.
52. Economopoulos T., Fountzilas G., Dimopoulos M.A., et al. Treatment of intermediate and advanced stage Hodgkin's disease with modified baseline BEACOPP regimen: a Hellenic Co-operative Oncology Group. // Eur. J. Haematol., 2003, v. 71(4), p. 257-262.
53. Eich H.T., Muller R.P., Ansen S., et al. New therapeutic strategies for Hodgkin lymphoma in cooperation of radiation oncology and medical oncology // Rontgenpraxis, 2003, v. 55(3), p. 114-24.
54. Fabian C.J., Mansfield C.M., Dahlberg S., et al. Low-dose involved field radiation after chemotherapy in advanced Hodgkin's disease // Ann Intern Med.- 1994.-v.120.-p.903.
55. Fajardo LF, Bathrong M, Anderson RE: Radiation Pathology. New York, Oxford University Press, 2001
56. Fishman EK, Zinreich ES, Jones B et al. (1984) Computed! tomographic diagnosis of radiation ileitis. Gastrointest Radiol 9: P.149-152
57. Fournier C, Scholz M, Kraft-Weyrather W, et al: Changes of fibrosisrelated parameters after high and low LET irradiation of fibroblasts. Int J Radiat Biol 77:713-722, 2001
58. Franklin., Diehl V.//Annals of oncology, 1996, v.3, p. 39.
59. Fuller L.M., Hagemester F.B., North L.B., et al. The adjuvant role of two cycles of MOPP and low-dose lung irradiation in stage I through IIB Hodgkin's disease: Preliminary result// Jnt. J. Radiat. Oncol.-Biol.-Phys.- 1988.- Vol.14.-p. 683-692.
60. Gilinsky NH, Burns DG, Barbezat GO et al. (1983) The natural history of radiation-induced proctosigmoiditis: an analyiss of 88 patients. Q J Med New Series 52: 40-53.
61. Glick J., Young M., Harrington D., et al. MOPP/ABV hybrid chemotherapy for advanced Hodgkin's disease significantly improves failure-free and overall survival: The 8-year results of intergroup trial // J. Clin. Oncol. - 1998.-v.16.-p.19-26.
62. Goldstein IIM, Rogers LF, Fletcher GH et al. (1975) Radiological manifestations of radiation-induced injury to the normal upper gastrointestinal tract. Radiology 117: 135-140
63. Goldstone A.H. The case for and against high-dose therapy with stem cell rescue for early poor prognosis Hodgkin's disease in first remission // Annals of Oncology.- 1998.-v.9.- (Suppl.5).-p.83-85.
64. Gospodorowicz M.K., Sutcliffe S.B., Clark R.M., et al. Analysis of supradiaphragmatic clinical stages I and II Hodgkin's disease treated with radiation alone // Jnt. J. Radiat Oncol. Biol. Phys.- 1992.-v.22.-p.859.
65. Hakenjos L, Bamberg M, Rodemann HP: TGF- α -mediated alterations of rat lung fibroblast differentiation resulting in the radiation-induced fibrotic response. Int J Radiat Biol 76:503-509, 2000
66. Hancock S.L., Hoppe R.T. Long-tern complications of treatment and causes of mortality after Hodgkin's disease // Semin Radiat. Oncol.-1996.-v.6.-p.225.
67. Hauer-Jensen M (1990) Late radiation injury of the small intestine: clinical, pathophysiologic and radiobiologic aspects. ActaOncol 29: 401-415
68. Henkelmann G.C., Hagemester F.B., Fuller L.M. Two cycles of MOPP and radiotherapy for stage IIIA and IIB Hodgkin's disease.// J. Clin. Oncol.-1988.-Vol 6.- P. 1293-1302.
69. Herskind C, Bentzen SM, Overgaard J, et al: Differentiation state of skin fibroblast cultures versus risk of subcutaneous fibrosis after radiotherapy. Radiother Oncol 47:263-269, 1998
70. Henry-Amar M. Second cancer after treatment Hodgkin's disease: A report from the International Database on Hodgkin's disease // Ann Oncol.- 1992.-v.3.- (Suppl.4).-p.117.
71. Henry-Amar M., Joly F. Late complications after Hodgkin's disease // Ann Oncol.- 1996.-v.7.- (Suppl.4).-p.115.

72. Herskind C, Johansen J, Bentzen SM, et al: Fibroblast differentiation in subcutaneous fibrosis after postmastectomy radiotherapy. *Acta Oncol* 39:383-388, 2000
73. Hodgkin T. On some morbid appearances of the absorbent glands and spleen // *Med-Chir. Trans.*- 1832.-v.17.-p.68.
74. Hoppe R.T. Hodgkin's disease: Second cancer after treatment Hodgkin's disease: Complications of therapy and excess mortality // *Ann Oncol.*- 1997.-v.8.-(Suppl.1).-p.115.
75. Hoppe R.T. Hodgkin's disease: Radiation therapy in the management of Hodgkin's disease // *Semin Oncol.*- 1990.-v.17.-p.704.
76. Horning S., Rosenberg S., Hoppe R. Brief chemotherapy (Stanford V) and adjuvant radiotherapy for bulky or advanced Hodgkin's disease: An update // *Ann Oncol.*- 1996.-v.7.-(Suppl.4).-p.105.
77. Hoskin P.J., Smith P., Linch D.C. Late morbidity and survival in early stage Hodgkin's disease treated with involved field or wide field radiotherapy alone.// *Ann. of Oncology.*- 2002.-v13.-suppl.2.- p.-65.
78. Jaen J, Santos JA, Carrion JR et al. (1989) Severe small bowel radiation enteritis. *Acta Oncol* 28: 717-720
79. Kaplan H.S. Hodgkin's Disease.// Harvard University Press., Cambridge, Massachusetts, London, England, 1980.
80. Kanzler H., Küppers R., Hansmann M.L. et al. Hodgkin and Reed-Sternberg cells in Hodgkin's disease represent the outgrowth of a dominant tumor clone derived from (crippled) germinal center B cells. *J. Exp. Med.* 1996, 184, P.1495-1505.
81. Konstantinidou P, Verrou E., Georgio E. et al. Prevalence of hepatitis B in with Hodgkin and non-Hodgkin's lymphomas // *Haematologia.* – 2006.- Vol.91 (Suppl.1).- P.267.
82. Lara PC, Russell NS, Smolders IJ, et al: Radiation-induced differentiation of human skin fibroblasts: Relationship with cell survival and collagen production. *Int J Radiat Biol* 70:683-692, 1996
83. Lee C.K.K., Aeppli D.M., Bloomfield C.D., Levitt S.H. Hodgkin's disease: A reassessment of prognostic factors following modification of radiotherapy// *Int. J. Radiat. Oncol.-Biol.-Phys.*- 1987.- Vol.13.-p. 983-991.
84. Lee KH, Kagan AR, Nussbaum II et al. (1976) Analysis of dose, dose-rate and treatment time in production of injuries by radiation treatment for cancer of the uterine cervix. *Br J Radiol* 49: 430-440
85. Lepke RA, Libshitz HI (1983) Radiation-induced injury of the esophagus. *Radiology* 48: 375-378
86. Levis A., Gobbi P.G., Chisesi T. ABVD vs. Stanford vs. MOPP-EVP-CAD in advanced Hodgkin's lymphoma. Results of randomized trial.// *Ann. of Oncology.*- 2002.- v13.-suppl.2.-p.-25.
87. Levitt S.H., Lee C.K.K. Dilemmas and decisions// "Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.".- 1990.- V. 18.- P. 485-488.
88. Loeffler M., Hasenclever D., Sextro M., et al. For the International Database on Hodgkin's disease Overview Study Group: Meta-analysis of chemotherapy versus combined treatment trials in Hodgkin's disease // *J. Clin. Oncol.*-1998.- v.16.-p.818.
89. Longo D.L. The case against the routine use of radiation therapy in advanced stage Hodgkin's disease // *Cancer invest.*-1996.- v.14.-p.353.
90. Longo D.L., Glatstein E., Duffey P.L., et al. Alternating MOPP and ABVD chemotherapy plus mantle-field radiation therapy in patients with massive mediastinal Hodgkin's disease // *J. Clin. Oncol.*-1997.- v.15.-N.11.-p.3338-3346.
91. Longo D.L., Russo A., Duffey P.L., et al. Treatment of advanced stage massive mediastinal Hodgkin's disease: The cases for combined modality treatment // *J. Clin. Oncol.*-1991.- v.9.-p.227.
92. Mameghan H, Fisher R, Mameghan J et al. (1990) Bowel complications alter radiotherapy for carcinoma of the prostate: the volume effect. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 18: 315-320

93. Martinelli G., Cocorocchio E, Peccatori F, et al. ChlVPP/ABVVP, a first line 'hybrid' combination chemotherapy for advanced Hodgkin's lymphoma: a retrospective analysis // Br. J. Haematol., 2004, v. 125(5), p. 584-899.
94. Mathe G., Rappaport H., O'Connor G.T., et al. Histological and cytological typing of neoplastic disease of hematopoietic and lymphoid tissues/ In: WHO International Histological Classification of Tumors.- Geneva: WHO, 1976.-N14.
95. Mauch P.M. Controversies in the management of early stage Hodgkin's disease // Blood.- 1994.- v.83.-p.319.
96. Mauch P.M. Management of early stage Hodgkin's disease: The role of radiation therapy and/or chemotherapy // Ann Oncol.-1996.- v.7.-(Suppl.4).-p.79.
97. Mauch P.M., Kalish L.A., Marcus K.S., et al. Long-term survival in Hodgkin's disease: Relative impact of mortality, second tumors, infection and cardiovascular disease // Cancer J. Sci. Am.-1995.- v.1.-p.33.
98. Mauch P.V., Armitage J.D., Diehl V., et al. Hodgkin's disease // Philadelphia.-1999.
99. Mason GR, Dietrich P, Friedland GW et al. (1970) The radiological findings in radiation-induced enteritis and colitis: a review of 30 cases. Clin Radiol 21: 232-247.
100. Mendelson RM, Nolan DJ (1985) The radiological features of chronic radiation enteritis. Clin Radiol 36:141-148
101. Meyer JE (1981) Radiography of the distal colon and rectum after irradiation of carcinoma of the cervix. AJR 136: 691-699
102. Mendenhall N.P., Lynch J.W., Jr, Bennet C.J. Is combined modality therapy necessary for advanced Hodgkin's disease? // Jnt. J. Radiat Oncol. Biol. Phys.- 1997.-v.38.-N.3.-p.583-592.
103. Mogavero GT, Jones B, Cameron JL et al. (1992) Gastric and duodenal obstruction in patients with cholangiocarcinoma in the porta hepatis: increased prevalence after radiation therapy. AJR 159: 1001-1003
104. Morris GM, Coderre JA, Bywaters A, et al: Boron neutron capture irradiation of the rat spinal cord: Histopathological evidence of a vascular-mediated pathogenesis. Radiat Res 146:313-320, 1996
105. Mundt A.J., Sibley G., Williams S., et al. Pattern of failure following high-dose chemotherapy and autologous bone marrow transplantation with involved field radiotherapy for relapsed/refractory Hodgkin's disease // Jnt. J. Radiat Oncol. Biol. Phys.- 1995.-v.33.-N.2.-p.261-270.
106. Pavlovsky S., Santarelli M.T., Sackmann F., et al. Randomized trial of chemotherapy versus chemotherapy plus radiotherapy for stage III-IV Hodgkin's disease // Ann Oncol.- 1992.-v.3.-p.533.
107. Peter Rodemann, Marcel A. Blaese Responses of Normal Cells to Ionizing Radiation //Radiation oncology. -2007.- P81
108. Pena LA, Fuks Z, Kolesnick R: Stress-induced apoptosis and the sphingomyelin pathway. Biochem Pharmacol 53:615-621, 1997
109. Pena LA, Fuks Z, Kolesnick RN: Radiation-induced apoptosis of endothelial cells in the murine central nervous system: Protection by fibroblast growth factor and sphingomyelinase deficiency. Cancer Res 60:321-327, 2000
110. Peters V. A study of survival in Hodgkin's disease treated by irradiation // Am. J. Roent.- 1950.-v.63.-p.299-311.
111. Phillips TL, Fu KK (1976) Quantification of combined radiation therapy and chemotherapy effects on critical normal tissue. Cancer 37:1186-1200
112. Polish RA, Boen J, Jones TK et al. (1981) Probability models in the analysis of radiation-related complications: utility and limitations. Radiology 140: 203-207
113. Prosnitz L.R., Curtis A.M., Knowlton A.H., et al. Supradiaphragmatic Hodgkin's disease: Significance of large mediastinal masses // Jnt. J. Radiat Oncol. Biol. Phys.- 1980.-v.6.-p.809.

114. Prosnitz L.R., Farber L.R., Kapp D.S., et al. Combined modality therapy necessary for advanced stage Hodgkin's disease: 15-year follow-up data // J. Clin Oncol.- 1988.-v.6.-N.6.-p.603-612.
115. Prosnitz L.R., Wu J.J., Yahalom J. The case for adjuvant radiation therapy in advanced Hodgkin's disease // Cancer Invest.- 1996.-v.14.-p.361.
116. Radford J.A., Cowan R.A., Ryder W.D.J. Four weeks of VAPEC-B chemotherapy before involved field radiotherapy minimizes the relapse rate in early stage, low risk Hodgkin's disease and is not associated with an excess of second malignancy.// Ann. of Oncology.- 2002.- v13.-suppl.2.- p.-25.
117. Raemaekers J., Burgers M., Henry-Amar M., et al. Patients with Stage III/IV Hodgkin's Disease in Partial Remission after MOPP/ABV Chemotherapy Have Excellent Prognosis after Additional Involved Field Radiotherapy: Interim Results from the Ongoing EORTC LCG and GPMC Phase III Trial // Ann Oncol.- 1996.-v.7.- (Suppl.3).-p.22.-a.070.
118. Rodemann HP, Bamberg M: Cellular basis of radiation-induced fibrosis. Radiother Oncol 35:83-90, 1995
119. Rodemann HP, Peterson HP, Schwenke K, et al: Terminal differentiation of human fibroblasts is induced by radiation. Scanning Microsc 5:1135-1143, 1992
120. Rodemann HP, Binder A, Burger A, et al: The underlying cellular mechanism of fibrosis. Kidney Int 49:32-36, 1996
121. Rodemann HP, Bayreuther K, Francz PI, et al: Selective enrichment and biochemical characterisation of seven fibroblast cell types of human skin fibroblast populations in vitro. Exp Cell Res 180:84-93, 1989
122. Rubin P, Finkelstein J, Schapiro D: Molecular biology mechanisms in the radiation induction of pulmonary injury syndromes: Interrelationship between the alveolar macrophage and the septal fibroblast. Int J Radiat Oncol Biol Phys 24:93-101, 1992
123. Stein H., Diehl V., Marafioti T. et al.//The nature of Reed-Sternberg cells, lymphocytic and histiocytic cells and their molecular biology in Hodgkin's Disease/In: Hodgkin's Disease, Mauch P., Armitage J.O., Diehl V.(eds).-Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia.-1999.-P.121.
124. Sextro M., Diehl V., Franklin I., et al. // Ann. Oncol., 1996, v. 7, p. 61.
125. Sextro M., Lieberz D., Franklin I., et al. For the German Hodgkin's Lymphoma Study Group (GHSG). Liver involvement in Hodgkin's lymphoma: An analysis of 94 consecutive cases // Blood.-1996.- v.88.- (Suppl.1).-p.227a.- (a896).
126. Sieber M., Franklin J., Bredenfeld H., et. al. Assessment of a 14 day variant of the BEACOPP regimen in advanced Hodgkin's Disease: results of pilot-study of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group (GHSG).// Ann. of Oncology.- 2002.- v13.-suppl.2.- p.-63.
127. Steward J.R., Fajardo L.F., Gillette S.M., Constine L.S. Radiation injury to the heart // Int. J. Radiat Oncol. Biol. Phys.- 1995.-v.31.-p.1205.
128. Steel G.G. (ed.) Basic Clinical Radiobiology, Third edition, Hodder Arnold, 2002, 262 P.
129. Strup-Perrot C, Vozenin-Brotons MC, Vandamme M, et al: Expression and activation of MMP-2, -3, -9, -14 are induced in rat colon after abdominal X-irradiation. Scand J Gastroenterol. 41:60-70, 2006
130. Swerdlow A.J., Douglas A.J., Vaughan Hudson G., et al. Risk of second primary cancer of Hodgkin's disease by type of treatment: Analysis of 2846 patients in the British National Lymphoma Investigation // Br Med J. - 1992.-v.304.-p.1137.
131. Tada H, Ogushi F, Tani K, et al: Increased binding of chemotactic capacities of PDGF-BB on fibroblasts in radiation pneumonitis. Radiat Res 159:805-811, 2003
132. Taylor PM, Johnson RJ, Eddleston B et al. (1990) Radiological changes in the gastrointestinal and genitourinary tract follow ing radiotherapy for carcinoma of the cervix. Clin Radiol 41:165-169

133. Travis E.L. Genetic Susceptibility To Late Normal Tissue Injury. Sem Radiation Oncology. 2007. V.17. – P.149-155.
134. Van Leeuwenl F.E., Klokman W.J., Hagenbeek A., et al. Second cancer risk following Hodgkin's disease: A 20-year follow-up study // J Clin Oncol.- 1994.-v.12.-p.312.
135. WHO Handbook for Reporting Results of Cancer Treatment.-Geneva, 1979.- Vol.48
136. Wolf J., Diehl V. Hodgkin's disease – pathogenesis and therapy // Ther. Umsch.- 1996.-v.53.-N.2.-p.140-146.
137. Yahalom J., Ryu J., Straus J., et al. Impact of adjuvant radiation on the patterns and rate of relapse in advanced-stage Hodgkin's disease treated with alternating chemotherapy combinations // J Clin Oncol.- 1991.-v.9.-p.2193-2201.
138. Yabalom J. Principles, Indications, and Techniques of Radiation Therapy of Lymphomas / The Lymphomas (Second Edition) Ed. By: Canellos G., Lister T.A., Yaung B. – 2006. – P.203-224.
139. Yeoh E, Horowitz M (1988) Radiation enteritis. Br J Hosp Mev 39:498-504
140. Young R.C., Canellos G.P., Chabner B.A., et al. Patterns of relapse in Hodgkin's disease treated with combination chemotherapy // Cancer.- 1978.-v.42.-p.1001-1007.
141. Yuhasz M, Laufcr I, Sutton G et al. (1985) Radiography of the small bowel in patients with gynecologic malignancies. AJR 144:303-307
142. Zekri J.M., Mouncey P, Hancock BW. Trials in Advanced Hodgkin's Disease: More than 30 Years Experience of the British National Lymphoma Investigation. // Clin. Lymphoma., 2004, v. 5(3), p. 174-183.

[Перейти в оглавление статьи >>>](#)

ISSN 1999-7264

[© Вестник РНЦПР Минздрава России](#)

[© Российский научный центр рентгенорадиологии Минздрава России](#)