

Функция щитовидной железы после комбинированной терапии болезни Ходжкина у детей и подростков

Р.И. Феоктистов^{1,2}, Ю.Г. Абугова¹, Ю.Ю. Дьяконова¹, О.В. Макарова^{1,2}, Н.В. Мякова^{1,2}

¹Российская детская клиническая больница, Москва;

²ФГУ Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии
Минздрава России, Москва

Контакты: Роман Игоревич Феоктистов feoktistov-r@yandex.ru

Заболевания щитовидной железы, особенно гипотиреоз, являются одними из наиболее часто встречающихся эндокринных осложнений у пациентов с лимфомой Ходжкина (ЛХ), получивших лучевую терапию на шейную область. В исследовании была проведена оценка функции щитовидной железы у 34 пациентов (11 мальчиков и 23 девочки) после комбинированной химиолучевой терапии ЛХ по модифицированному протоколу DAL-HD-90M и протоколу GPOH-HD-2002. Медиана возраста составила 15,9 (5–18 лет) лет, медиана времени от окончания терапии — 1,08 (1 мес–4,9 лет) лет. Лучевая терапия на шейную область проведена 33 пациентам: 12 детям — в дозе 20 Гр, 9 — в дозе 25 Гр, 10 — в дозе 30 Гр, 2 — в дозе 35 Гр. Обследование включало клинический осмотр, ультразвуковое исследование и оценку гормонального профиля щитовидной железы. Нарушения щитовидной железы обнаружены у 4 из 21 пациента, получивших лучевую терапию на шейную область в дозе 20–25 Гр (1 случай аутоиммунного тиреоидита и 3 случая субклинического гипотиреоза) и у 3 из 12 пациентов, получивших лучевую терапию в дозе 30–35 Гр (2 случая аутоиммунного тиреоидита и 1 случай субклинического гипотиреоза). Аутоиммунный тиреоидит развился также у пациента, которому проведено только облучение средостения в дозе 35 Гр. Возраст, пол, время от окончания лечения, доза лучевой терапии не были значимыми факторами риска развития дисфункции щитовидной железы. Оценка функции щитовидной железы обязательна при катamnестическом обследовании детей и подростков, получивших химиолучевое лечение ЛХ.

Ключевые слова: дети, подростки, лимфома Ходжкина, щитовидная железа

Thyroid function in children and adolescents after combined therapy of Hodgkin disease

R.I. Feoktistov^{1,2}, Y.G. Abugova¹, Y.Y. Dyakonova¹, O.V. Makarova^{1,2}, N.V. Myakova^{1,2}

¹Russian Children's Clinical Hospital, Moscow;

²Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow

Thyroid diseases, especially hypothyroidism, are among the most frequent endocrine complications in patients with Hodgkin lymphoma who have received neck irradiation. Thyroid function was evaluated in 34 patients (11 males and 23 females) after combined chemo radiotherapy of Hodgkin lymphoma according to modified DAL-HD-90M and GPOH-HD-2002 protocols. The median age was 15.9 years (range 5–18 years), the median time from the end of therapy was 1.08 years (range 1 month–4.9 years). 33 patients received radiotherapy to the neck region: 12 children — 20 Gy, 9 — 25 Gy, 10 — 30 Gy, 2 — 35 Gy. These patients were investigated by clinical examination, thyroid ultrasound and thyroid function tests. Thyroid abnormalities were detected in 4 of 21 patients who received 20–25 Gy (1 case of autoimmune thyroiditis and 3 cases of subclinical hypothyroidism) and in 3 of 12 patients who received 30–35 Gy (2 cases of autoimmune thyroiditis and 1 case of subclinical hypothyroidism). Autoimmune thyroiditis also developed in patient who received only 35 Gy mediastinum irradiation. Age, sex, follow-up time, irradiation dose were not significant factors in the thyroid dysfunction development. Thyroid examination must be obligatory part of the follow-up examination of patients with Hodgkin lymphoma.

Key words: children, adolescents, Hodgkin lymphoma, thyroid gland

У пациентов с лимфомой Ходжкина (ЛХ) нарушение функции щитовидной железы при проведении лучевой терапии (ЛТ) на область шеи и верхнего средостения является следствием лучевого повреждения эндотелия сосудов, паренхимы щитовидной железы и последующего развития аутоиммунных реакций. Возможно развитие первичного гипотирео-

за, болезни Грейвса, тиреоидитов, узлового увеличения щитовидной железы, аденомы и карциномы щитовидной железы [1–3]. Риск поражения органа связан с дозой ЛТ: при проведении ЛТ на область шеи в дозе < 26 Гр нарушение функции щитовидной железы возникает в 17 % случаев, при дозе ЛТ > 26 Гр — в 78 % случаев [4]. По данным некоторых авторов,

кроме дозы ЛТ, факторами риска развития гипотиреоза служат женский пол и возраст старше 15 лет [5].

Наиболее часто, в 20–30 % случаев, описано развитие первичного гипотиреоза, при этом у половины пациентов симптомы заболевания проявляются в течение первых 5 лет от окончания терапии [2]. К основным методам диагностики дисфункции щитовидной железы, помимо клинического осмотра и ультразвукового исследования щитовидной железы, относится определение базального уровня тиротропного гормона (ТТГ) и свободного тироксина (Т4). По показаниям определяют также уровень антител к ткани щитовидной железы, проводят изотопную скинтиграфию и пункционную биопсию [6, 7]. При первичном гипотиреозе лабораторно отмечается повышение уровня ТТГ, снижение содержания Т4, уровень трийодтиронина (Т3) — нормальный или ниже нормы. Отдельно выделяют субклинический (биохимический) гипотиреоз, который не имеет четких клинических проявлений и характеризуется повышением уровня ТТГ, при нормальных значениях Т3 и Т4 [6, 8]. Существуют различные варианты течения субклинического гипотиреоза: изменения могут самостоятельно разрешиться, оставаться стабильными в течение многих лет или прогрессировать с развитием клинических проявлений гипотиреоза [8]. У 36 % детей с субклиническим гипотиреозом отмечено спонтанное восстановление нормальной гормонопродуцирующей функции щитовидной железы [4]. Пациентам с субклиническим гипотиреозом может быть рекомендована терапия препаратами тироксина для профилактики развития аденомы щитовидной железы [7].

Целью нашего исследования была оценка функции щитовидной железы у детей и подростков, получивших химиолучевую терапию по поводу ЛХ и находящихся в ремиссии по основному заболеванию, с помощью неинвазивных методик.

Задачи исследования: оценка частоты и времени возникновения нарушений функции щитовидной железы, оценка влияния различных факторов (пол, возраст, доза ЛТ) на риск развития дисфункции щитовидной железы.

Исследование проводилось на базе Федерального государственного учреждения «Российская детская клиническая больница Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации» (главный врач — профессор Н.Н. Ваганов).

Пациенты и методы исследования

Оценка функции щитовидной железы была проведена после окончания терапии ЛХ у 34 пациентов, среди которых было 11 мальчиков и 23 девочки в возрасте от 5 до 18 лет (медиана 15,9 лет), медиана наблюдения 1,08 (1 мес — 4,9 года) года.

Гистологические варианты ЛХ распределялись следующим образом: смешанно-клеточный вари-

ант — 15 (44,1 %), нодулярный склероз — 13 (38,2 %), лимфоидное истощение — 2 (5,9 %), лимфоидное преобладание — 1 (2,9 %), неуставленный гистологический вариант — 3 (8,8 %) случая. В соответствии с системой стадирования по Ann-Arbor [9] пациентов разделили следующим образом: I ст. — 1 (2,9 %), II ст. — 6 (17,6 %), III ст. — 15 (44,1 %), IV ст. — 12 (35,3 %). В-симптомы встречались у 27 (79,4 %) больных.

Терапия по модифицированному протоколу DAL-HD-90M проведена 21 пациенту, по протоколу GPOH-HD-2002 — 13 пациентам. ЛТ на область шейно-ключичных лимфатических узлов с обеих сторон проведена 33 пациентам: в суммарной очаговой дозе 20 Гр — 12, 25 Гр — 9, 30 Гр — 10, 35 Гр — 2 больным.

При контрольном обследовании после окончания терапии оценивался статус ремиссии по основному заболеванию, а также состояние и функция дыхательной, сердечно-сосудистой, эндокринной систем. Эндокринологическое обследование включало: клинический осмотр, ультразвуковое исследование щитовидной железы, определение уровня ТТГ, свободного Т4 и антител к тиреопероксидазе. При необходимости дополнительно исследовался уровень Т3. Гормональный профиль определялся методом иммуноферментного анализа на иммунохемилюминесцентном анализаторе Access 2 (Beckman Coulter Inc., США). Референсные значения: ТТГ 0,2–4,5 мМЕ/л, Т3 общий 1,0–3,2 нмоль/л, Т3 свободный 5,1–10 пмоль/л, Т4 общий 75–150 нмоль/л, Т4 свободный 10–27 пмоль/л, уровень антител к тиреопероксидазе < 50 МЕ/мл. В случае выявления изменений проводилась обязательная консультация эндокринолога.

Достоверность различия сравниваемых показателей определяли методами непараметрической статистики (χ^2). Достоверными полученные результаты считали в случае $p < 0,05$.

Статистическая обработка проводилась с использованием программы Statistica for Windows V.6.

Результаты исследования

Клинических признаков нарушения функции щитовидной железы у всех 34 пациентов выявлено не было.

По данным ультразвукового исследования у 4 (11,8 %) пациентов отмечено снижение эхогенности паренхимы щитовидной железы. Изменение размеров щитовидной железы и узловые образования в структуре паренхимы ни у кого из пациентов не определялись.

Лабораторные изменения двух видов: повышенное содержание аутоантител к тиреопероксидазе (с и без нарушения гормонопродуцирующей функции щитовидной железы) и субклинический гипотиреоз (повышенное содержание ТТГ, нормальное содер-

жание свободного Т4) выявлены у 8 (23,5%) пациентов (табл. 1).

Аутоиммунные нарушения определялись у 4 человек, у которых содержание антител к тиреопероксидазе составило от 104 до 652 МЕ/мл (среднее значение 303 МЕ/мл). Субклинический гипотиреоз обнаружен у 4 пациентов, содержание ТТГ составило 4,6–7,05 мМЕ/л (среднее значение 5,6 мМЕ/л).

С учетом клинической картины, данных ультразвукового исследования и лабораторных методов 4 пациентам врач-эндокринолог установил диагноз субклинический гипотиреоз, 4 пациентам с наличием высокого титра антител к тиреопероксидазе и гипозохогенными изменениями ткани щитовидной железы — аутоиммунный тиреоидит (эутиреоз — у 2, субклинический гипотиреоз — у 1, гипотиреоз — у 1 больного). Двум пациентам с аутоиммунным тиреоидитом с гипотиреозом и субклиническим гипотиреозом была назначена заместительная терапия L-тироксином.

У 3 (37,5%) из 8 пациентов изменения щитовидной железы отмечались в течение первого года от окончания ЛТ (табл. 2).

Была проведена оценка связи развития нарушений функции щитовидной железы с полом, возрастом начала терапии, дозой ЛТ на шейно-ключичную область.

Влияния пола пациентов на риск возникновения заболеваний щитовидной железы выявлено не было ($p > 0,05$) (табл. 3).

Возраст начала ЛТ не влиял на риск развития нарушений функции щитовидной железы ($p > 0,05$) (табл. 4).

При анализе влияния дозы ЛТ на шейно-ключичные лимфоузлы на риск развития дисфункции щитовидной железы необходимо отметить, что 1 пациенту, которому облучение шейно-ключичной области не проводилось, а СОД на средостение составила 35 Гр, установлен диагноз аутоиммунного тиреоидита. Зависимости между дозой ЛТ на шейно-ключичную область и риском возникновения заболеваний щитовидной железы выявлено не было ($p > 0,05$), вместе с тем при проведении ЛТ в дозе 30 Гр и более аутоиммунный тиреоидит регистрировался чаще. Изменения отмечались и при проведении ЛТ в относительно небольшой дозе — 20–25 Гр (табл. 5).

Обсуждение результатов

По полученным данным, при медиане наблюдения 1,08 года, из 34 пациентов, завершивших химиолучевую терапию ЛХ, у 8 (23,5%) выявлены заболевания щитовидной железы. Диагноз субклинический гипотиреоз установлен 4 (11,8%) пациентам, аутоиммунный тиреоидит — 4 (11,8%) пациентам. Двум детям потребовалось назначение заместительной терапии L-тироксином. Всем пациентам ре-

Таблица 1. Результаты лабораторного исследования

Признак	Количество случаев	%
Субклинический гипотиреоз	4	11,8
Аутоиммунные нарушения (повышенное содержание антител к тиреопероксидазе):	4	11,8
— эутиреоз	2	5,9
— субклинический гипотиреоз	1	2,9
— гипотиреоз	1	2,9

Таблица 2. Возникновение заболеваний щитовидной железы в зависимости от времени наблюдения от окончания терапии

Период наблюдения/ Заболевание	< 0,5 года (n = 10)	0,5 года—1 год (n = 5)	1 год и более (n = 19)
Аутоиммунный тиреоидит	0	1	3
Субклинический гипотиреоз	1	1	2

Таблица 3. Возникновение заболеваний щитовидной железы в зависимости от пола

Пол/ Заболевание	мальчики (n = 11)	девочки (n = 23)	p
Аутоиммунный тиреоидит	1	3	0,737
Субклинический гипотиреоз	3	1	0,052

Таблица 4. Возникновение заболеваний щитовидной железы в зависимости от возраста в момент начала ЛТ

Возраст/ Заболевание	до 14 лет (n = 13)	14 лет и старше (n = 21)	p
Аутоиммунный тиреоидит	1	3	0,562
Субклинический гипотиреоз	2	2	0,606

Таблица 5. Возникновение заболеваний щитовидной железы в зависимости от дозы ЛТ на шейно-ключичную область

Возраст/ Заболевание	до 30 Гр (n = 21)	30 Гр и более (n = 12)	p
Аутоиммунный тиреоидит	1 (4,8%)	2 (16,7%)	0,252
Субклинический гипотиреоз	3 (14,3%)	1 (8,3%)	0,614

комендовано проведение контроля гормонального профиля щитовидной железы и наблюдение эндокринолога в динамике.

В исследовании не проводилась оценка гормонального профиля до начала химиолучевой терапии ЛХ. Однако, по данным ряда авторов, распространенность аутоиммунного тиреоидита среди детей очень низка и составляет до 0,5% [8, 10], что указывает на влияние проводимой терапии на риск развития заболеваний щитовидной железы. Достоверной связи частоты возникновения дисфункции щитовидной железы с полом, возрастом начала терапии, временем от окончания терапии, а также с дозой ЛТ выявлено не было. Риск возникновения нарушений существует и при проведении ЛТ на область шеи в небольших дозах (20 Гр).

В наблюдаемой группе за данный период времени не было выявлено пациентов со злокачественными заболеваниями щитовидной железы. Тем не менее, вероятность возникновения рака щитовидной железы после ЛТ на шейно-ключичную область существует и описана в литературе [11, 12], поэтому необходима онкологическая настороженность в отношении этих пациентов. При появлении узловых об-

разований в щитовидной железе обязательно проведение пункционной биопсии с цитологическим исследованием.

Профилактика и контроль возникновения гормональных нарушений обеспечиваются при проведении адекватного диспансерного наблюдения. В настоящее время в России не существует общепринятых стандартов проведения диспансерного обследования пациентов с ЛХ. Рекомендованная схема оценки гормонального профиля включает ежегодное определение уровня гормонов щитовидной железы [9]. Однако, с учетом ранних сроков возникновения нарушений, представляется целесообразным проводить оценку гормонального профиля щитовидной железы дважды в течение первого года наблюдения и далее ежегодно при отсутствии нарушений. Особую группу в процессе наблюдения должны составлять пациенты, получившие ЛТ на область шеи и средостения в больших дозах — 30 Гр и более.

Раннее выявление постлучевых осложнений позволяет своевременно контролировать их течение и минимизировать негативное влияние на качество жизни.

Л и т е р а т у р а

1. Hoppe R.T., Mauch P.T., Armitage J.O. et al. Hodgkin Lymphoma. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia, 2007.
2. Jereczek-Fossa B.A., Alterio D., Jassem J. et al. Radiotherapy-induced thyroid disorders. *Cancer Treat Rev* 2004;30(4):369–84.
3. Ильин Н.В., Виноградова Ю.Н. Поздние осложнения терапии больных лимфомой Ходжкина. *Практич онкол* 2007;8(2):96–101.
4. Constine L.S., Donaldson S.S., McDougall I.R. et al. Thyroid dysfunction after radiotherapy in children with Hodgkin's disease. *Cancer* 1984;53(4):878–83.
5. 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.
6. Altman A.J. Supportive care of children with cancer. The Johns Hopkins University Press, Baltimore, 2004.
7. Lanzkowsky P. Manual of Pediatric Hematology and Oncology. Elsevier academic press, 2005.
8. Кияев А.В. Аутоиммунный тиреоидит у детей. Попробуем взглянуть по-иному? *Клинич и экспер тиреоидология* 2008;4(3):23–7.
9. Самочатова Е.В., Владимирская Е.Б., Жесткова Н.М. и др. Болезнь Ходжкина у детей. М.: Алтис, 1997.
10. Jaksic J., Dumic M., Filipovic B. et al. Thyroid disease in a school population with thyromegaly. *Arch Dis Child* 1994;70(2):103–6.
11. Van Leeuwen F.E., Klokman W.J., Veer M.B. et al. Long-term risk of second malignancy in survivors of Hodgkin's disease treated during adolescence or young adulthood. *J Clin Oncol* 2000;18(3):487–97.
12. Swerdlow A.J., Barber J.A., Hudson G.V. et al. Risk of second malignancy after Hodgkin's disease in a collaborative British cohort: the relation to age at treatment. *J Clin Oncol* 2000;18(3):498–509.