

Кардиальная функция больных лимфомой Ходжкина в отдаленные сроки после химиолучевого лечения с различным фракционированием дозы при облучении средостения

Цыб А.Ф., Нестайко Т.О., Богатырева Т.И., Гусева З.А.

Учреждение Российской академии медицинских наук Медицинский радиологический научный центр РАМН, Обнинск

Эхокардиография проведена 69 больным лимфомой Ходжкина, не имевшим кардиальных жалоб и находившихся в стойкой ремиссии после химиолучевого лечения. Средостение было облучено в режиме ускоренного гиперфракционирования дозой 20-22 Гр (1 группа) либо традиционным фракционированием до СОД 20 Гр (2 группа) или 40 Гр (3 группа). Доксорубин входил в схему полихимиотерапии, соответственно, у 86, 65 и 41 % больных. Эхокардиографию проводили в покое и с дозированной физической нагрузкой. При сравнении с контролем у больных 1, 2 и 3-й групп наблюдали достоверные отклонения, соответственно, 3, 4 и 7 эхокардиографических показателей. Доля больных с ФВЛЖ < 60 % в 1-й группе составила 13,6 % против 40 % и 55,6 % во 2 и 3-й группах, соответственно, ($p < 0,05$); кардиотоксичность I-II степени отмечена только у больных 2 и 3-й групп (6,2 % и 29,6 %). Полученные данные подтверждают сберегающий эффект для сердечной мышцы нетрадиционного фракционирования с дневным дроблением укрупненной суточной дозы. Физическая нагрузка позволяет выделить пациентов с признаками бессимптомной сердечной дисфункции для углубленного обследования и наблюдения.

Ключевые слова: лимфома Ходжкина, ускоренное гиперфракционирование, эхокардиография.

Введение

Анализ отдаленных последствий ранних программ лучевого и комбинированного лечения лимфомы Ходжкина с облучением средостения показал, что заболевания сердечно-сосудистой системы внесли значительный вклад в инвалидизацию и преждевременную смерть больных с ремиссией длительностью 20 и более лет [9, 12]. Меньше известно о состоянии сердца у больных, подвергнутых облучению в рамках современных программ химиолучевого лечения с использованием кардиотоксичных антрациклиновых препаратов: сроки наблюдения невелики, данные литературы во многом противоречивы из-за вариаций состава анализируемых групп и решаемых задач [6, 8, 13].

Ранее полученные в МРНЦ РАМН результаты изучения сердечно-легочной функции у больных лимфомой Ходжкина свидетельствовали о неблагоприятных отдаленных последствиях использования суммарной очаговой дозы (СОД) 40 Гр [11, 19]. Скрыто протекающие в миокарде патологические процессы, в виде диффузных изменений по данным ЭКГ, имели место у 57 % обследованных, а нарушения сократительной функции миокарда – у 48 %, что позволяло объяснить большую частоту случаев внезапной смерти от инфаркта миокарда и острой коронарной недостаточности у подобных больных. Важно, что изменения со стороны миокарда встречались с одинаковой частотой после облучения в дозах 31-40 и 41-45 Гр независимо от площади облучения сердца.

Цыб А.Ф. – директор, академик РАМН; Нестайко Т.О. – врач; Богатырева Т.И.* – вед.научн.сотр., докт.мед.наук.; Гусева З.А. – зав. отделением, к.м.н. МРНЦ РАМН.

* Контакты: 249036, Калужская обл., Обнинск, ул. Королева, 4. Тел.: (48439) 6-17-32; e-mail: bogatyreva@mrrc.obninsk.ru.

Вышесказанное являлось основанием для разработки нового поколения программ химиолучевого лечения ЛХ, в которых исходно массивные и/или устойчивые образования облучались дозой 20-22 Гр, сниженной за счет подведения ее в режиме дневного дробления укрупненной суточной дозы (ускоренное гиперфракционирование, УГФ). Кроме того, у больных с поражением медиастинальных лимфатических узлов прибегали к назначению после 4-6 циклов по схемам ABVD или BEACOPP одного-двух циклов COPP, что позволяло уменьшить кумулятивную дозу доксорубина и блеомицина, а также увеличить интервал между их применением и облучением средостения [2].

В соответствии с радиобиологическими обоснованиями, увеличение суточной дозы до 2,7-3,0 Гр повышает противоопухолевый эффект по сравнению с дозой 1,8-2,0 Гр в традиционном режиме фракционирования (ТФ), а дробление на две фракции по 1,35-1,5 Гр уменьшает разовую дозу, обеспечивая защиту здоровых тканей [4, 20]. В рандомизированных исследованиях доказана возможность эффективного применения СОД 20-22 Гр в режиме УГФ вместо традиционной СОД 40 Гр [3], как свидетельство интенсивности воздействия на опухоль. Требовалось оценить влияние изучаемого режима облучения на состояние сердечной функции у больных, получавших доксорубин-содержащие схемы полихимиотерапии.

Целью настоящей работы являлось изучение функции сердца у больных лимфомой Ходжкина в отдаленные сроки после консолидирующей лучевой терапии (ЛТ) области средостения с использованием различных суммарных доз и режимов фракционирования.

Материалы и методы

Обследовано 69 больных лимфомой Ходжкина в состоянии ремиссии после химиолучевого лечения, включавшего лучевую терапию (ЛТ) на область средостения. Среди них были 41 мужчина и 28 женщин в возрасте от 21 до 66 лет (медиана 32). Все больные проходили химиолучевое лечение в отделении лучевой и лекарственной терапии гемобластозов МРНЦ РАМН с впервые установленным диагнозом лимфома Ходжкина. Срок после окончания ЛТ составил 2-15 лет (медиана 5).

Для индукции ремиссии проводили 6-8 курсов полихимиотерапии (ПХТ) с использованием схем ABVD, BEACOPP, COPP/ABV, COPP, для ее закрепления – облучение лимфатических областей на гамма-терапевтических установках АГАТ или РОКУС. При облучении средостения применяли противолежащие поля, конфигурация которых зависела от объема поражения на момент завершения химиотерапии, а форму определяли индивидуально у каждого больного с помощью экранирующих блоков. Верхняя граница располагалась на 2 см ниже ключицы, нижняя соответствовала нижнему краю 11-го грудного позвонка. Верхушку сердца экранировали защитным свинцовым блоком с первого дня облучения, доза под ним составляла 10-15 % от дозы в центре поля.

В зависимости от режима фракционирования и суммарной очаговой дозы (СОД) на область средостения были выделены три группы больных. В 1-ю вошли 22 пациента, получавших

ЛТ в режиме ускоренного гиперфракционирования разовой дозой 1,3-1,5 Гр два раза в день с интервалом 4,5-5 часов до СОД 20-22 Гр (38-40 ед. ВДФ). Во 2-ю (n=20) и 3-ю (n=27) группы были включены больные, облученные в традиционном режиме разовой дозой 1,8-2,0 Гр в день до СОД, соответственно, 20-22 Гр (38-40 ед. ВДФ) и 36-40 Гр (60 ед. ВДФ). Дневная доза на участки сердца, попадавшие в поле облучения, при режиме УГФ составляла 2,64 Гр (две фракции по 1,32 Гр), а при традиционном фракционировании – 1,81 Гр.

Изучение систолической функции сердца проводили на этапах планового наблюдения, условием включения в анализ было отсутствие клинических проявлений сердечно-сосудистой патологии в период установления диагноза и при обследовании в отдаленные сроки.

Всем пациентам была проведена эхокардиография (ЭхоКГ) в покое, в том числе у 44 – до и после дозированной физической нагрузки с использованием двухступенчатой пробы Мастера [1]. Обследованию предшествовало заполнение опросников, в виде модифицированной комбинации QLQ – C30 [EORTC] по изучению кардиальной функции. Функциональные шкалы включали в себя 12 вопросов, оценивающих общее качество жизни с оценкой в баллах от 1 (отличное) до 7 (очень плохое). Симптоматические шкалы (3 вопроса) позволяли судить о кардиальной функции с оценкой симптомов от 1 (отсутствие симптома) до 4 (очень выраженный симптом), их заполнение повторяли после физической нагрузки. Ответы оценивали по сумме баллов функциональных и симптоматических шкал в диапазоне от 15 до 54 баллов: большее количество баллов соответствовало низкому (худшему) уровню функционирования и большему количеству патологических симптомов.

ЭхоКГ осуществляли с помощью аппарата Aloka SSD – 500 (В и М режимы). Оценивали морфо-функциональное состояние анатомических структур сердца, показатели систолической функции левого желудочка, включая скорость циркулярного укорочения волокон миокарда (Vcf). Измерения проводили в левых парастернальной и апикальной позициях по длинной и короткой осям, с использованием стандартных методик [10]. При анализе фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) в покое как основного показателя систолической функции, использовали ранжирование по квартилям со следующими градациями: <60 %, 60-69 % и ≥70 %. При установлении степени кардиотоксичности опирались на опубликованные рекомендации [14].

Для получения контрольных ЭхоКГ показателей это исследование было проведено у 20 практически здоровых людей в возрасте 16-60 лет (медиана 33), проходивших профилактическое обследование. Среди них было 7 мужчин (35 %) и 13 женщин (65 %).

Статистическую обработку данных проводили с использованием компьютерных программ Microsoft Excel и БИОСТАТ. Данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm m$). Изучаемые показатели сравнивали с помощью критерия χ^2 Пирсона, точного критерия Фишера для дискретных переменных и t-критерия для непрерывных переменных. Достоверными считались различия при $p \leq 0,05$.

Результаты

Эхокардиографию провели 69 больным, находящимся в стойкой ремиссии от 2 до 15 лет. Состав групп больных, включенных в исследование, представлен в таблице 1. Группы сопоставимы по возрасту, исходным размерам опухоли средостения (медиастино-торакальный индекс, МТИ) и количеству курсов полихимиотерапии. Доксорубин входил в схему химиотерапии, соответственно у 86, 65 и 41 % больных. Группа сравнения (3 гр.) отличалась большей долей пациентов, обследованных в сроки наблюдения свыше 5 лет, и меньшей долей получавших доксорубин. Преобладание в 1-й группе мужчин и больных с III-IV стадиями, а также пациентов с МТИ более 0,3 указывает на включение в данную группу преимущественно больных с худшим прогнозом, поскольку программа лечения предусматривает применение режима УГФ для облучения очагов с массивным и/или устойчивым к химиотерапии поражением, тогда как традиционное фракционирование (2-я гр.) применяют при полной регрессии опухоли средостения.

Таблица 1

Клиническая характеристика больных ЛХ, обследованных в отдаленные сроки после комбинированной (полихимиолучевой) терапии (n=69)

Показатель	1-я группа (n=22)	2-я группа (n=20)	3-я группа (n=27)
Пол: мужской женский	13 (59 %) ¹ 9 (41 %)	3 (15 %) ¹ 17 (85 %)	10 (37 %) 17 (63 %)
Возраст при установлении диагноза, лет: медиана диапазон	24 18-50	28 16-57	22 14-49
Стадия заболевания: I – II III – IV	8 (36 %) 14 (64 %) ^{2,3}	14 (70 %) 6 (30 %) ²	17 (63 %) 10 (37 %) ³
МТИ: 0,2-0,29 0,3-0,39 ≥ 0,4 нет сведений	8 (36 %) 10 (46 %) 3 (14 %) 1 (4 %)	10 (50 %) 9 (45 %) 0 1 (5 %)	9 (33 %) 9 (33 %) 1 (4 %) 8 (30 %)
Количество курсов ПХТ	6,7±1,4	6,4±1,9	5,2±2,3
Доза доксорубина, мг/м ² : 75-299 ≥ 300 не получали	16 (72 %) ^{4,5} 3 (14 %) 3 (14 %)	6 (30 %) ⁴ 7 (35 %) 7 (35 %)	6 (22 %) ⁵ 5 (19 %) 16 (59 %)
Возраст при проведении ЭхоКГ, годы: медиана диапазон	30 21-56	36 21-66	34 26-60
Время от окончания ЛТ, мес.: 25-59 ≥ 60	16 (73 %) 6 (27 %) ⁶	14 (70 %) 6 (30 %)	3 (11 %) 24 (89 %) ⁶

Примечание: МТИ – медиастино-торакальный индекс; ПХТ – полихимиотерапия; ЛТ – лучевая терапия.
¹ p=0,01; ² p=0,031; ³ p=0,088; ⁴ p=0,018; ⁵ p=0,001; ⁶ p=0,0001 (уровень достоверности различий между одинаково пронумерованными показателями).

В таблице 2 представлены эхокардиографические показатели больных, включенных в исследование. При сравнении с контролем у больных 1, 2 и 3-й групп наблюдались достоверные различия в, соответственно, 3, 4 и 7 показателях. Во всех анализируемых группах отмечено увеличение частоты сердечных сокращений (ЧСС) в среднем на 20-27 %; этому сопутствовало снижение ФВЛЖ на 4-11 % и фракции укорочения (ФУ) на 6-17 %. Кроме упомянутых девиаций,

у больных 3-й группы (СОД 40 Гр) наблюдали достоверное увеличение конечного систолического размера (КСР) в среднем на 10 %, что сопровождалось нарастанием конечного систолического объема (КСО) на 16 % и снижением ударного объема (УО) на 17 %. При меньших дозах облучения (1-я и 2-я группы), достоверных отличий от контроля со стороны показателей КСР и КСО не установлено, однако в группе с традиционным фракционированием заметна тенденция к снижению средней величины УО. Последнее наблюдение подтверждено сравнением медианы УО, которая у больных 2 и 3-й групп составила 49 и 46 мл против 58 и 60 мл у больных 1-й группы и в контроле. Достоверных различий со стороны конечного диастолического размера (КДР) и конечного диастолического объема (КДО) не было найдено, хотя в 3-й группе медиана величины КДО была заметно ниже (83 мл против 88 мл в контроле и у больных 1-2-й групп).

Таблица 2

Показатели эхокардиографии в покое в отдаленные сроки после комбинированной терапии больных лимфомой Ходжкина в зависимости от способа облучения медиастинальных лимфатических узлов (M±m)

Показатели ЭхоКГ	Контроль (n=20)	1-я группа (n=22)	2-я группа (n=20)	3-я группа (n=27)
КДР (мм)	43,1±5,5	42,9±5,7	42,8±5,7	43,6±6,2
КСР (мм)	28,0±2,9	28,1±4,0	28,7±4,8	30,7±5,0 *p=0,022
ЧСС (в мин)	70,9±8,7	90,1±16,3 *p=0,000	86,3±16,0 *p=0,000	83,7±14,4 *p=0,000
ФВЛЖ (%)	66,0±3,7	63,2±4,3¹ *p=0,02	62,4±6,0 *p=0,018	58,7±5,9¹ *p=0,000
ФУ (%)	36,4±2,8	34,1±3,2 *p=0,037	33,4±4,5 *p=0,011	30,0±4,2 *p=0,000
КДО (мл)	89,3±18,7	84,4±24,2	89,1±23,2	86,7±28,6
КСО (мл)	30,7±8,0	32,3±10,7	32,9±12,7	35,8±13,5 *p=0,136
УО (мл)	59,2±13,0	58,2±16,6 ²	52,4±14,8 *p=0,123	49,0±16,3² *p=0,027
Vcf с ⁻¹	0,88±0,14	0,92±0,23 ^{3,4}	0,75±0,20⁴ *p=0,022	0,68±0,09³ *p=0,0001

Примечание: СОД – суммарная очаговая доза; ТФ – традиционное фракционирование; УГФ – ускоренное гиперфракционирование; КДР – конечный диастолический размер, КСР – конечный систолический размер, ЧСС – частота сердечных сокращений; ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ФУ – фракция укорочения; КДО – конечный диастолический объем; КСО – конечный систолический объем; УО – ударный объем; Vcf – скорость циркулярного укорочения волокон миокарда.

Звездочки (*) – различие достоверно в сравнении с контролем; ¹ p=0,01; ² p=0,056; ³ p=0,0001; ⁴ p=0,015 (достоверность различий между группами для одинаково поименованных показателей).

Оценка систолической функции сердца показала, что у больных 1-й группы, получавших ЛТ в интенсивном режиме фракционирования, средняя величина ФВЛЖ составила 63 %, что не отличалось от аналогичного показателя во 2-й группе (62 %) и достоверно превышало ФВЛЖ в 3-й группе (59 %). Другой показатель сократительной функции ЛЖ – скорость циркулярного укорочения волокон миокарда (Vcf) – у больных 1 группы также был в пределах нормы, тогда как у больных 2-й и 3-й групп он был достоверно снижен (табл. 2). Таким образом, использование

интенсивного режима фракционирования не ухудшало систолическую функцию в отдаленные сроки наблюдения, если сравнивать с СОД 20 Гр в режиме ТФ, а с учетом последствий применения СОД 40 Гр ТФ – обеспечивало терапевтический выигрыш. Все вышесказанное можно расценивать как подтверждение сберегающего эффекта режима УГФ для сердечной мышцы.

Анализ распределения величины ФВЛЖ по принятым нами градациям (таблица 3) показал, что в отдаленные сроки после конвенциональной лучевой терапии в дозе 20 и 40 Гр у больных, не предъявлявших жалоб, наблюдалось достоверное снижение сократительной функции сердца как в сравнении с контролем ($p=0,025$ и $p=0,0001$, соответственно), так и в сравнении с больными, облученными до 20 Гр в режиме УГФ ($p=0,144$ и $p=0,007$, соответственно), по обобщенному критерию χ^2 . Бессимптомное снижение ФВЛЖ $<55\%$, которое относят к нарушению кардиальной функции I-II степени, было отмечено только у пациентов 2-й и 3-й групп (6,2 % и 29,6 %, соответственно).

Таблица 3

Распределение показателя фракции выброса левого желудочка в отдаленные сроки после химиолучевого лечения в зависимости от способа облучения медиастинальных лимфатических узлов

Показатель	Контроль (n=20)	1-я группа (n=22)	2-я группа (n=20)	3-я группа (n=27)
ФВЛЖ (%) < 60	1 (5,0 %)	3 (13,6 %) ^{1,2} * $p=0,362$	8 (40,0 %) ¹ * $p=0,025$	15 (55,6 %) ² * $p=0,0001$
60-69	16 (80,0 %)	18 (81,8 %)	11 (55,0 %)	12 (44,4 %)
≥ 70	3 (15,0 %)	1 (4,5 %)	1 (5 %)	0
Медиана	67	62	61	58
I-II степень снижения ФВ	0	0	1 (6,2 %) ³	8 (29,6 %) ³

Примечание: * – достоверность различий в сравнении с контролем; ¹ $p=0,144$; ² $p=0,007$; ³ $p=0,059$ (различия между одинаково поименованными показателями).

Распределение ФВЛЖ по градациям с учетом возраста на момент обследования представлено на рис. 1. Можно видеть, что при традиционном режиме фракционирования среди лиц в возрасте свыше 40 лет доля больных с ФВЛЖ $<60\%$ была достоверно большей не только после 40 Гр (рис. 1в), но и после 20 Гр (рис. 1б), чего не наблюдалось при использовании режима УГФ. Более того, облучение средостения в СОД 40 Гр отрицательно сказывалось на систолической функции сердца не только у лиц старше 40 лет на момент обследования, но и у более молодых пациентов: доля больных с ФВ $<60\%$ в 3 группе составила 41,2 % против 15,8 % и 9,1 % в 1-й и 2-й группах ($p=0,067$). Бессимптомное снижение ФВЛЖ $<55\%$ среди пациентов 2-й группы наблюдали лишь у лиц старше 40 лет (11,1 %), тогда как в 3-й группе кардиальные нарушения I-II степени присутствовали с одинаковой частотой 30 % в обеих возрастных категориях.

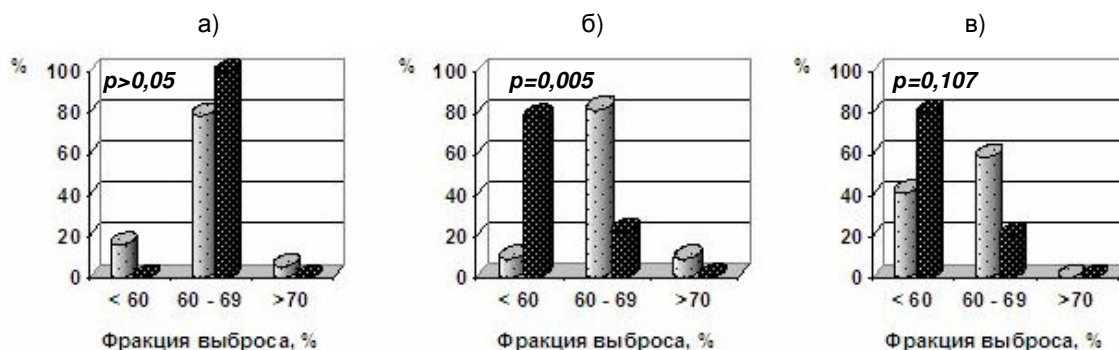


Рис. 1. Распределение показателя фракции выброса левого желудочка в отдаленные сроки после химиолучевого лечения в зависимости от возраста на момент обследования и способа облучения медиастинальных лимфоузлов. Светлым обозначен возраст менее 40 лет, темным – ≥ 40 лет.

а) 1 гр., ускоренное гиперфракционирование 20-22 Гр; б) 2 гр., традиционное фракционирование (20-22 Гр); в) 3 гр., традиционное фракционирование 40 Гр.

Методика эхокардиографического исследования позволяет оценивать состояние сердечной сумки. У обследованных нами пациентов выпота в перикард не наблюдалось, но часто встречалось уплотнение и/или утолщение его листков. Доля подобных случаев после СОД 20-22 Гр была меньше и составила в 1-2-й группах суммарно 55 % против 74 % в 3-й группе ($p=0,173$) (рис. 2). Развитие фиброза перикарда, по-видимому, больше определялось разовой дозой облучения, чем суммарной дозой или характером химиотерапии. Среди больных, получавших доксорубицин, частота утолщения перикарда после облучения с дневным дроблением дозы была заметно, хотя и недостоверно меньше, чем при традиционном фракционировании. Наибольшая частота изменений перикарда – 81 % – была обнаружена у больных 3-й группы, не получавших доксорубицина, но облученных с применением режима ТФ до СОД 40 Гр. У больных с фиброзом перикарда его толщина варьировалась от 3,5 до 7 мм, но медиана была заметно меньше у больных 1 гр. (3,7 мм против 5 мм во 2-й и 3-й группах), что дополнительно может подтверждать благоприятный эффект снижения разовой дозы облучения при сохранении укрупненной суточной дозы.

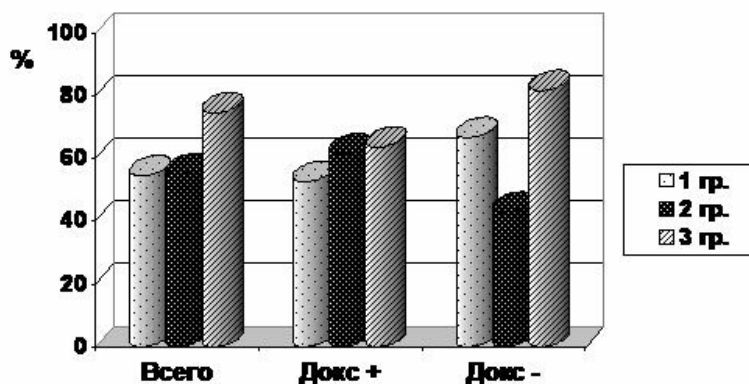


Рис. 2. Частота утолщения листков перикарда в отдаленные сроки после химиолучевого лечения в зависимости от способа облучения средостения и наличия в схеме доксорубицина (докс.+/-). По вертикали – доля больных с утолщением перикарда.

Дозированную физическую нагрузку выполняли 44 больных ЛХ под контролем опросников. В таблице 4 представлены сводные результаты (в баллах), полученные при оценке их качества жизни, из которых следует, что по исходным параметрам группы были сопоставимы. Субъективная оценка больными реакции на физическую нагрузку в сравниваемых группах также существенно не различалась, ухудшение по симптоматической шкале составило в среднем 1,7-1,8 балла для 1-2-й групп и 2,1 балла в 3-й группе.

Таблица 4

Показатели качества жизни больных лимфомой Ходжкина в отдаленные сроки в зависимости от способа облучения медиастинальных лимфатических узлов в баллах ($M \pm m$)

Показатели качества жизни	1-я группа (n=14)		2-я группа (n=13)		3-я группа (n=17)	
	До ФН	После ФН	До ФН	После ФН	До ФН	После ФН
Симптоматические шкалы	4,6 $\pm$ 0,16	6,3 $\pm$ 0,19	5,6 $\pm$ 0,28	7,4 $\pm$ 0,34	5,2 $\pm$ 0,31	7,3 $\pm$ 0,36
Функциональные шкалы						
разброс	21,3 $\pm$ 0,75		20,9 $\pm$ 1,14		22,1 $\pm$ 1,56	
медiana	18 – 26		14 – 29		14 – 31	
	21		22		19	
Интегральный показатель	25,9 $\pm$ 0,91		26,5 $\pm$ 1,43		27,3 $\pm$ 1,86	

На рис. 3 представлены изменения ФВЛЖ после дозированной физической нагрузки в зависимости от способа облучения средостения. Нормальная физиологическая реакция, т.е. увеличение ФВЛЖ, несколько чаще наблюдалась у больных 1-2 групп (71-77 % случаев против 59 % в 3-й группе, $p > 0,05$). Отсутствие ответа либо снижение величины ФВ после нагрузки позволяло заподозрить наличие субклинической кардиопатии, соответственно, у 29, 23 и 41 % больных. По результатам однофакторного анализа нами не обнаружено влияния пола, возраста, дозы доксорубина и градаций исходной величины ФВ (<60 % против 60-69 %) на характер ответной реакции. Однако из 8 пациентов, у которых при проведении ЭхоКГ в покое было обнаружено бессимптомное снижение ФВЛЖ <55 % (2 гр. – 1 чел., 3 гр. – 7 чел.), ответили на нагрузку лишь трое (38 %), причем в одном из трех случаев ФВ достигла лишь 48 %. При этом у них наблюдалось увеличение конечного систолического объема и уменьшение ударного объема, что указывало на ослабление насосной функции левого желудочка.

Представляется важным тот факт, что субклиническая кардиопатия, к проявлениям которой относят отсутствие прироста ФВЛЖ в ответ на физическую нагрузку, была обнаружена не только у больных с невысокими исходными показателями ФВЛЖ, но и в 17-27 % случаев, когда ФВЛЖ в покое составляла 60-69 % (рис. 4).

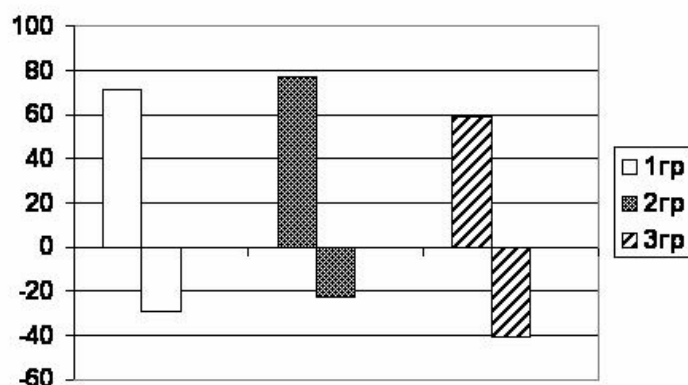


Рис. 3. Изменение величины ФВЛЖ после дозированной физической нагрузки в зависимости от способа облучения медиастинальных лимфатических узлов. По оси ординат – доля обследованных больных (%).

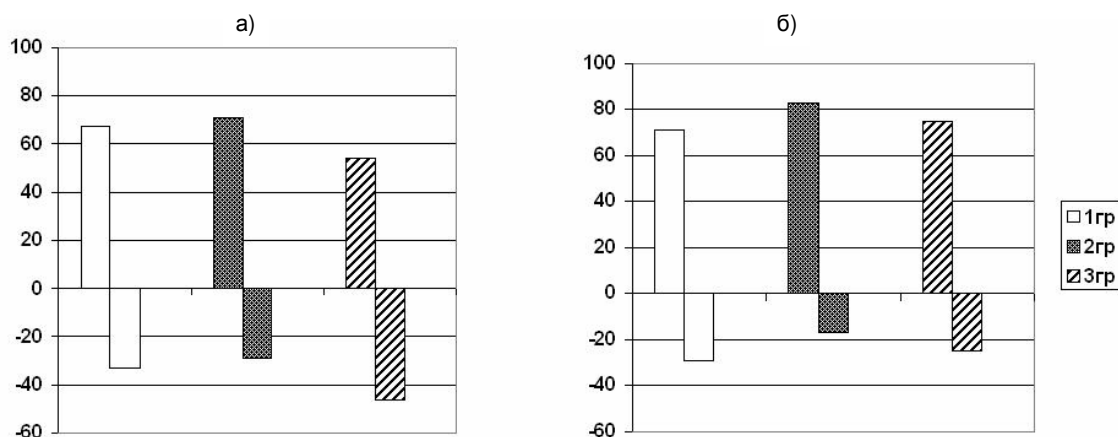


Рис. 4. Ответ на дозированную физическую нагрузку в зависимости от величины ФВЛЖ в покое: а) ФВ в покое <60 %; б) ФВ в покое 60-69 %. По оси ординат – доля обследованных больных (%).

Таким образом, проведение функционального исследования с физической нагрузкой способно на раннем этапе выделить пациентов, имеющих бессимптомную сердечную дисфункцию и нуждающихся в кардиальной терапии.

Обсуждение

Наше исследование позволило установить, что у больных лимфомой Ходжкина, получавших доксорубицин-содержащую полихимиотерапию, закрепление ремиссии путем облучения средостения до СОД 20-22 Гр в интенсивном режиме фракционирования (две фракции по 1,35-1,5 Гр с интервалом 4,5-5 часа) успешно реализует сберегающий потенциал дневного дробления дозы для здоровых тканей в проекции поля облучения и, в частности, для сердечной мышцы и перикарда. Ранее это положение, имеющее радиобиологические обоснования, было клинически нами подтверждено для легочной ткани в аналогичных группах больных [3]. Необ-

ходимость клинической верификации диктуется тем, что существующие радиобиологические модели (ВДФ, линейно-квадратичная), будучи приемлемыми для соединительной ткани, не позволяют адекватно оценить биологическую эффективность режима УГФ для таких критических органов, как сердце и легкие. При проведении химиолучевого лечения дополнительной проблемой становится учет вклада лекарственной токсичности.

Нами были обследованы больные, в лечении которых использовались приемы, направленные на максимально возможное убавление кумулятивной кардиальной токсичности лекарственной и лучевой терапии: назначение доксорубицин-содержащих схем только в начале курса индукционной химиотерапии, облучение средостения сниженной дозой 20-22 Гр (при полной регрессии опухоли – в традиционном режиме фракционирования, при неполной регрессии – в режиме дневного дробления укрупненной суточной дозы). Условием включения в настоящее исследование было отсутствие осложнений со стороны сердечно-легочной системы на фоне лечения, а при обследовании в отдаленные сроки – отсутствие активных кардиальных жалоб. Сопоставимость групп контролировалась путем заполнения опросников. Таким образом создавались предпосылки для объективного сравнения сердечной функции после использования интенсивного и традиционного фракционирования дозы облучения по критерию наличия субклинической кардиотоксичности, поскольку по критерию ВДФ способы облучения больных 1-й и 2-й групп до СОД 20-22 Гр не отличались и в обоих случаях соответствовали 38-40 ед. ВДФ.

Наличие субклинической кардиотоксичности принято выявлять путем использования ЭхоКГ в покое по таким критериям, как снижение показателей фракции укорочения, фракции выброса и скорости циркулярного укорочения волокон миокарда Vcf [15, 16]. К ее проявлениям относят также снижение ФВ после физической нагрузки [14]. Известно, что объективность эхокардиографических измерений зависит от их воспроизводимости, которая существенно возрастает, если их производит один исследователь. К преимуществам нашей работы следует отнести то обстоятельство, что всех пациентов направляли на обследование к одному и тому же специалисту без предоставления ему информации относительно возможных факторов риска (характер химиотерапии, дозы облучения и т.п.).

Согласно данным литературы, пик поздней кардиотоксичности антрациклиновых антибиотиков приходится на 7-10 лет после окончания лечения, а клинические последствия облучения сердца проявляются спустя 15-20 лет [12]. Частота нарушений сократимости сердца варьирует от 4 % после кумулятивной дозы 500-550 мг/м² до 36 % и более после 600 мг/м² [7]. Большая часть наших наблюдений относится к несколько более раннему периоду, причем в используемых программах лечения общая кумулятивная доза антрациклинов не достигает кардиотоксичной величины 550 мг/м² площади поверхности тела. Тем не менее, при сравнении с контролем у больных 1, 2 и 3-й групп были выявлены нарушения, соответственно, 3, 4 и 7 эхокардиографических показателей, свидетельствующие в пользу кардиальной дисфункции.

Наиболее часто по данным эхокардиографии выявляли: увеличение ЧСС, а также уменьшение ФВ и ФУ. Эти изменения присутствовали во всех трех группах обследованных. Помимо перечисленного, у больных 2-й и 3-й групп наблюдали снижение ударного объема и ско-

рости циркулярного укорочения волокон миокарда (Vcf) и только в 3-й группе – увеличение КСР и КСО. Таким образом, благодаря режиму УГФ, неблагоприятное влияние лучевой терапии на кардиальную функцию было менее выраженным в сравнении с подведением той же (20-22 Гр) или большей (40 Гр) суммарной дозы в классическом режиме фракционирования. Все сказанное можно расценивать как свидетельство сберегающего эффекта уменьшения разовых доз облучения, что находит подтверждение в материалах других авторов, использовавших мультифракционирование [5].

Величина ФВЛЖ признана интегральным показателем сократительной функции миокарда согласно рекомендациям RTOG/EORTC [17]. Относительно чувствительности различных методов ее оценки единого мнения нет, по мнению одних авторов, ЭхоКГ более чувствительна в определении ФВ, чем радиовентрикулография [8], другие высказывают противоположное мнение [9]. По нашим данным, суммарная доля пациентов с ФВЛЖ <60 % в 1-й группе составила 13,6 % против 40 % и 55,6 % у больных 2 и 3-й групп ($p < 0,05$). Необходимо отметить, что режим УГФ, в отличие от традиционного фракционирования, применялся в группе больных с большим числом факторов риска: 85 % из них получали доксорубицин, у 60 % опухоль исходно занимала более трети поперечного размера грудной клетки на рентгенограммах и у всех пациентов имелись остаточные опухолевые образования, что увеличивало размеры поля облучения. Тем не менее, в этой группе проявлений субклинической кардиотоксичности (ФВЛЖ <55 %) не обнаружено, в отличие от больных 2-й и 3-й групп, у которых кардиотоксичность I-II степени зарегистрирована, соответственно, в 6,2 % и 29,6 % случаев, что подтверждало преимущества использования данного способа лучевой консолидации как эффективной альтернативы СОД 40 Гр.

Действительно, средняя величина ФВЛЖ в отдаленные сроки после радикальной дозы облучения 40 Гр, даже при минимальном использовании доксорубицина, достоверно снижена и составляет, по данным различных авторов, 55-57 % [8, 9], а доля случаев, соответствующих кардиотоксичности I-II степени – достигает 36 % [8]. Неблагоприятным последствием радикальных доз облучения является формирование лучевого фиброза в прикорневых и парамедиастинальных отделах легких, который способен повышать сопротивление сосудистого русла легких и дополнительно ухудшать условия сердечной деятельности [11]. Как нами было ранее показано, при облучении средостения дозой 20-24 Гр в режиме УГФ подобной степени фиброза легких не развивается [3] и, следовательно, не создается дополнительных препятствий к нормальному функционированию сердца. Отсюда понятно, почему одним из результатов новой программы стало достоверное уменьшение доли больных с ФВЛЖ <60 % в 1-й группе, особенно среди лиц старше 40 лет.

Сравнение полученных нами данных с работами других исследовательских групп затрудняется тем, что в доступной литературе нам не встретились публикации, в которых терапевтический потенциал режима УГФ был бы использован для уменьшения суммарной дозы облучения, как это делается в МРНЦ РАМН. Определенный интерес представляют исследования, посвященные оценке последствий комбинированной терапии ЛХ у детей и подростков, поскольку в подобных случаях обычно используют половинные дозы облучения, хотя фракционирование

остаётся традиционным. Из обзора литературы по отдаленным последствиям лечения детей [16] видно, что сообщаемая частота субклинической кардиотоксичности широко варьируется – от 0 до 57 %, во многом ввиду различий методологических подходов. Возможный вклад в разбросы вносит использование различных типов антрациклинов, недоучет кумулятивной дозы и интенсивности дозы при проведении химиотерапии, различия в длительности наблюдения.

Тем не менее, исследование Pihkala et al. [18] позволило продемонстрировать аддитивность эффекта при использовании антрациклинов и облучения средостения сниженной дозой. Сравнивали результаты обследования трех групп пациентов в отдаленные сроки после лечения: первая группа получала антрациклин в средней кумулятивной дозе 410 мг/м^2 , вторая – антрациклин в дозе 360 мг/м^2 и облучение средостения, а третья только облучение; систолическую дисфункцию наблюдали, соответственно, у 32 %, 50 % и 8 % пациентов.

Заключение

Благодаря высокой эффективности, сохранению фертильности и меньшему риску развития вторых опухолей антрациклины заняли важные позиции в лечении лимфомы Ходжкина. По данным литературы частота нарушений сократимости сердца существенно варьирует: от 4 % после кумулятивной дозы $500\text{-}550 \text{ мг/м}^2$ до 36 % и более после 600 мг/м^2 . Анализ частоты кардиальной дисфункции в зависимости от кумулятивной дозы антрациклина свидетельствует о наличии нелинейной корреляции. Существует значительная индивидуальная вариабельность и резкий прирост с возрастом. Использование доксорубина в комбинации с другими эффективными препаратами позволяет при ЛХ ограничиваться кумулятивными дозами менее $500\text{-}550 \text{ мг/м}^2$, когда риск повреждения сердечной мышцы считается небольшим. Тем не менее, несмотря на большой интерес к проблеме субклинической кардиотоксичности, до сих пор нет ясности относительно ее связи с сердечной недостаточностью, которую обычно регистрируют в более поздние сроки наблюдения. Очевидно лишь то, что подобные пациенты должны в первую очередь подлежать длительному наблюдению, раннему выявлению и коррекции проявлений кардиотоксичности на доклиническом этапе.

Проведенное нами исследование показывает, что ЭхоКГ является чувствительным, неинвазивным (в сравнении с биопсией миокарда) и экономичным инструментальным методом, позволяющим эффективно мониторировать последствия химиолучевого (с облучением средостения) лечения ЛХ в отдаленные (2-15 лет) сроки наблюдения и выявлять нарушения сократительной функции сердца на доклиническом этапе.

Литература

1. **Бова А.А.** Функциональная диагностика в практике врача-терапевта. МИА, 2007. 240 с.
2. **Богатырева Т.И.** Комбинированное и лучевое лечение первичной и рецидивной лимфомы Ходжкина на основе интенсивных режимов фракционирования дозы: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. Обнинск, 2006. 40 с.
3. **Богатырева Т.И., Кравченко Т.В., Афанасова Н.В. и др.** Снижение суммарной дозы при облучении химиорезистентных очагов лимфомы Ходжкина в режиме ускоренного гиперфракционирования (проспективное рандомизированное исследование) // Вопросы онкологии. 2006. Т. 52, № 5. С. 544-549.
4. **Дарьялова С.Л., Бойко А.В., Черниченко А.В.** Современные возможности лучевой терапии злокачественных опухолей // Российский онкологический журнал. 2000. № 1. С. 48-55.
5. **Ильин Н.В., Виноградова Ю.Н., Николаева Е.Н. и др.** Значение мультифракционирования дозы радиации при первичном лучевом лечении больных лимфомой Ходжкина // Онкогематология. 2007. № 4. С. 47-52.
6. **Лосева М.П., Пуртова Л.А., Гавалова Р.Ф. и др.** Морфофункциональное состояние сердца при лимфогранулематозе в отдаленные сроки после химиолучевой терапии // Тер. архив. 2000. № 10. С. 64-67.
7. **Матяш М.Г., Кравчук Т.Л., Высоцкая В.В. и др.** Индуцированная антрациклинами кардиотоксичность: механизмы развития и клинические проявления // Сибирский онкологический журнал. 2008. № 6 (30). С. 66-75.
8. **Минько Б.А., Ванжула О.Р., Симонова О.Н. и др.** Кардиоваскулярные нарушения у больных злокачественными лимфомами в различные сроки после специфического лечения // Вопросы онкологии. 2006. Т. 52, № 3. С. 357-360.
9. **Насибов О.М., Пивник А.В., Паша С.П. и др.** Состояние сердечно-сосудистой системы у больных лимфогранулематозом в стадии длительной ремиссии // Тер. архив. 2002. № 12. С. 68-71.
10. **Шиллер Н., Осипов М.А.** Клиническая эхокардиография. М., 1993.
11. **Шишкин И.П., Барабанова А.В., Метлеева Н.А.** Состояние сердечно-сосудистой системы в отдаленные сроки после лучевой терапии // Мед. радиология. 1984. № 9. С. 46-50.
12. **Adams M.J., Lipsitz S.R., Colan S.D. et al.** Cardiovascular status in long-term survivors of Hodgkin's disease treated with chest radiotherapy // J. Clin. Oncol. 2004. V. 22. P. 3139-3148.
13. **Elbl I., Vasova I., Tomaskova I. et al.** Cardiopulmonary exercise testing in the evaluation of functional capacity after treatment of lymphomas in adults // Leuk. Lymphoma. 2006. V. 47, N 5. P. 843-851.
14. **Glanzmann C., Kaufmann P., Jenni R. et al.** Cardiac risk after mediastinal irradiation for Hodgkin's disease // Radiother. and Oncol. 1998. V. 46. P. 51-62.
15. **Hequet O., Le Q.H., Moullet I. et al.** Subclinical late cardiomyopathy after doxorubicin therapy for lymphoma in adults // J. Clin. Oncol. 2004. V. 22. P. 1864-1871.
16. **Kremer L.C.M., van der Pal H.J.H., Offringa M. et al.** Frequency and risk factors of subclinical cardiotoxicity after anthracycline therapy in children: a systematic review // Ann. Oncol. 2002. V. 13. P. 819-829.
17. **LENT SOMA Tables** // Radiother. Oncol. 1995. V. 35. P. 17-60.
18. **Pihkala J., Saarinen U.M., Lundstrom U. et al.** Myocardial function in children and adolescent after therapy with anthracyclines and chest irradiation // Eur. J. Cancer. 1996. V. 32. P. 97-103.
19. **Tsyb A.F., Korobchenko Z.A., Sobol Yu.S. et al.** Impairment of left ventricular kinetics in lymphogranulomatosis with involvement of lymphatic mediastinal nodes // Cor et Vasa. 1986. V. 28, N 5. P. 369-372.
20. **Withers H.R.** Biological basis for altered fractionation schemes // Cancer. 1985. V. 55. P. 2086-2095.

Cardiac function in patients with Hodgkin's lymphoma in long-term remission after chemotherapy and mediastinal irradiation using different fractionation regimens

Tsyb A.F., Nestaiko T.O., Bogatyreva T.I., Guseva Z.A.

Institution of the Russian Academy of Medical Sciences Medical Radiological Research Center
of the Russian Academy of Medical Sciences, Obninsk

Total 69 patients with Hodgkin's lymphoma in 2 to 15 years remission underwent an echocardiographic study to evaluate the risk of cardiac lesions after combined modality therapy. No patient had cardiac complaints at follow up. Mediastinal irradiation was performed using accelerated hyperfractionation regimen to 20-22 Gy (group 1) or conventional fractionation to 20 Gy (group 2) and to 40 Gy (group 3). Doxorubicine-containing regimens were used in 86, 65 and 41 % patients, respectively. Echocardiography was performed at rest and with exercise test. Total 3, 4 and 7 abnormal findings related to systolic dysfunction were observed in groups 1, 2 and 3, respectively, as compared with control group ($p < 0.05$). The prevalence of lower quartile of the ejection fraction value ($< 60\%$) was significantly lower in patients of group 1 (13.6 % against 40 % и 55.6 % in groups 2 and 3, $p < 0.05$). Grade I-II cardiotoxicity (ejection fraction $< 55\%$) was observed only in groups 2 and 3 (6.2 % and 29.6 % of patients). Our data confirm the sparing effect of the non-conventional fractionation regimen with lower dose per fraction for the heart of patients receiving mediastinal irradiation. The exercise test is helpful for revealing patients with asymptomatic cardiac dysfunction for further monitoring.

Key words: *Hodgkin's lymphoma, accelerated hyperfractionation, echocardiography.*

Tsyb A.F. – Director, Academician of RAMS; **Nestaiko T.O.** – Physician; **Bogatyreva T.I.*** – Leading Researcher, MD; **Guseva Z.A.** – Head of Department, Cand. Sc., Med. MRRRC RAMS.

* Contacts: 4 Korolyov str., Obninsk, Kaluga region, Russia, 249036. Tel.: (48439) 6-17-32; e-mail: bogatyreva@mrrc.obninsk.ru.