

[Перейти в содержание Вестника РНЦРР МЗ РФ N12](#)

Текущий раздел: **Лучевая терапия**

Роль лучевой терапии в развитии поздних осложнений у детей и подростков после химиолучевого лечения лимфомы Ходжкина.

Щербенко О.И., Пархоменко Р.А., Зелинская Н.И.

ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздравсоцразвития РФ, г.Москва.

117997, Москва, ул. Профсоюзная д.86

Адрес документа для ссылки: http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v12/papers/sherbenk_12.htm

Статья опубликована: 25 октября 2012 года

Сведения об авторах:

Рабочий адрес: 117997, Москва, Профсоюзная 86,

Щербенко Олег Ильич - тел.(499)128-0501, e-mail: Sherbenko@mail.ru.

Пархоменко Роман Алексеевич - тел.(499)128-0501

Зелинская Наталия Ивановна - тел.(499)128-0501

Резюме

Проведен анализ отдаленных осложнений химиолучевого лечения лимфомы Ходжкина у 297 детей и подростков. Установлено, что патогенез основных осложнений (вторые злокачественные опухоли, повреждения щитовидной железы, клапанного аппарата сердца, нарушения роста костей и мышц) развивались в результате радиационного воздействия на органы и ткани. Риск осложнений возрастал с увеличением суммарных доз облучения. Делается вывод о необходимости уменьшения доз и сферы применения лучевой терапии при ЛХ за счет учета прогностических факторов, усовершенствования методик лучевой терапии, разработки принципиально новых методов лечения ЛХ.

***Ключевые слова:** дети, лимфома Ходжкина, осложнения химиолучевого лечения*

The role of radiation therapy in the development of late complications in children and adolescents after chemoradiation treatment of Hodgkin lymphoma.

Shcherbenko OI, Doctor of Medical Science, Professor; Parkhomenko RA, kand.med.nauk, senior scientist; Zielinskaj NI kand.med.nauk, senior scientist

Federal State Budget Establishment Russian Scientific Center of Roentgenoradiology (RSCRR) of Ministry of Health and Social Development of Russian Federation, Moscow. 117997, Moscow, Profsojuznaj str. B.86

Summary

The analysis of long-term complications of Hodgkin's lymphoma chemo-radiation treatment in 297 children and adolescents. It is established that the pathogenesis of major complications (second cancers, damage the thyroid gland, heart, impaired growth of bones and muscles) developed as a result of radiation exposure to organs and tissues. The risk of complications increased with increasing the total dose. The conclusion on the need to reduce doses and the application of radiation therapy in Hodgkin's lymphoma by the inclusion of prognostic factors, improved methods of radiation therapy, the development of innovative treatments for Hodgkin's lymphoma.

Key words: children, Hodgkin's disease, complications of chemoradiotherapy

Оглавление:

Введение

Цель исследования

Материал и методы

Результаты и их обсуждение

Заключение

Список литературы

Введение

Прогресс в разработке методик комплексного лечения лимфомы Ходжкина (ЛХ), начиная от первых отечественных работ по радикальной программе лучевой терапии (А.С.Павлов, 1969 г.) и до начала 3-го тысячелетия, позволил добиваться стойкой ремиссии почти у 90% заболевших [1,2,3]. В то же время накопленный клинический опыт показывает окончательную цену такого успеха: ставшие взрослыми пациенты страдают от ряда поздних эффектов противоопухолевой терапии, которые ухудшают качество жизни, требуют дополнительного лечения и даже являются фатальными. Анализ этих осложнений позволит дальше двигаться по пути совершенствования методик терапии, выдвинуть на первый план задачу обеспечения должного качества жизни за счет минимизации отдаленных последствий.

[Перейти в оглавление статьи >>>>](#)

Цель исследования

Анализ роли лучевой терапии в развитии отдаленных осложнений после химиолучевого лечения ЛХ у детей и подростков.

[Перейти в оглавление статьи >>>>](#)

Материал и методы

За 1983 - 2010 годы в детском отделении РНЦРР получили лучевое или химиолучевое лечение более 700 детей и подростков больных лимфомой Ходжкина. До 1991 гг. в отделении применялись т.н. «экстенсивные» методики лечения, заключавшиеся в проведении 2 – 6 циклов (в зависимости от стадии заболевания) индукционной полихимиотерапии монотонными схемами, состоящими из циклофосфана + натулана + винкристина (или винбластина) и преднизолона, последующей консолидирующей лучевой терапии с выбором зон облучения в зависимости от распространенности опухоли. При 1-2 стадиях и наддиафрагмальной локализации облучались все группы наддиафрагмальных лимфатических коллекторов. При 3-4 стадии и при инфрадиафрагмальной локализации облучение проводилось по «радикальной» программе с поэтапным облучением всех лимфатических коллекторов. Суммарные дозы лучевой терапии составляли от 35 до 45 Гр. После окончания лучевой терапии больным проводилась консолидирующая химиотерапия в количестве от 2 до 6 циклов по тем же схемам.

Начиная с 1991 г., в отделении использовались разработанные немецкими учеными модифицированные программы DAL-HD-90 и DAL-HD-95, при которых был исключен третий этап лечения (консолидирующая химиотерапия), в схему индукционной химиотерапии включались протитвопухолевые антибиотики, и лучевая терапия проводилась только на зоны поражения и смежные группы лимфатических узлов в суммарных дозах от 25 до 35 Гр. Модификация программ, по сравнению с авторскими, заключалась в использовании суммарных доз облучения на 5-10 Гр превышающих оригинальные рекомендации. Это было связано с использованием в качестве источников облучения не линейных ускорителей электронов, а гаммаустановок, дающих менее гомогенное распределение дозы в облучаемом объеме.

К концу лечения по обеим программам у 83% больных в группе «экстенсивных» программ и у 91% в группе леченных по программам DAL-HD больных констатировалась клиническая ремиссия.

Анализ отдаленных последствий лечения нами проведен на основании результатов регулярных обследований 297 больных, прослеженных в сроки от 3 до 29 лет.

Статистическая обработка выполнялась с использованием двустороннего точного критерия Фишера.

Результаты

Анализ показателей выживаемости и безрецидивного течения показал, что использование модифицированных программ DAL-HD дало достоверно лучшие результаты по сравнению с «экстенсивными».

В то же время, у длительно живущих больных мы наблюдали осложнения лечения, в части случаев эти осложнения имели инвалидизирующий и даже фатальный характер. Наиболее тяжелыми были случаи развития вторых опухолей [табл.1].

Табл. 1. Вторые злокачественные опухоли у больных, пролеченных по поводу ЛХ в детском или подростковом возрасте

Форма второй опухоли	Число больных	Сроки выявления после лечения ЛХ (годы)	Диапазон суммарных доз облучения на регион локализации второй опухоли (Грей)
Рак щитовидной железы	4	От 5 до 15	От 30 до 44
Рак желудка	2	12 и 14	36 и 40
Саркома мягких тканей	3	5-6	25-40
Мезотелиома плевры	1	20	44
Рак почки	1	16	43
Менингиома спинного мозга	1	17	36
Рак молочной железы	2	25 и 29	40
Базальноклеточный рак кожи	2	20 и 22	36 и 45
Острый лейкоз	3	3-11 лет	Облучение по «радикальной» программе в дозах 35-45 Гр
ВСЕГО	19	от 3 до 29 лет	От 25 до 43 Гр

Всего в процессе динамического наблюдения из 297 больных, прослеженных в течение более трех лет, выявлено 19 случаев развития второй злокачественной опухоли. Это составило 6,4% по отношению ко всем прослеженным больным. Если учесть, что в РФ ежегодно злокачественными опухолями заболевают примерно 13 из 100 тыс. детей и подростков (0,13%), то показатель частоты вторых опухолей в данной возрастной группе превышает средний примерно в 50 раз.

Сроки выявления вторых опухолей относительно лечения ЛХ колебались от 3 до 29 лет. Наиболее ранимой оказалась щитовидная железа. На втором по частоте месте были различные варианты острого лейкоза, выявленного у трех больных после тотального облучения всех лимфатических коллекторов. Здесь, однако, надо отметить, что все заболевшие лейкозом, кроме облучения по радикальной программе, получали лечение по «экстенсивному» протоколу, то есть им проводилось не менее 9 циклов полихимиотерапии, и полностью переложить вину за заболевание лейкозом на ионизирующую радиацию вряд ли правомочно.

Лица обоего пола поражались с одинаковой частотой. Частота выявления вторых злокачественных опухолей достоверно не зависела от возраста ребенка в момент лечения.

У 10 больных солидные опухоли развились в пределах облученного ранее объема тканей, у 6 – у края облучаемого объема. Данный факт можно расценивать как свидетельство о ведущей роли ионизирующего излучения в патогенезе вторых опухолей у лиц, находящихся в многолетней ремиссии после лечения ЛХ.

Щитовидная железа оказалась наиболее чувствительной к действию ионизирующей радиации, что выразилось не только в развитии у 4-х больных папиллярного рака, но и в других повреждениях [табл. 2]. Как видно из представленных в таблице данных, изменения в щитовидной железе выявлялись практически у половины пациентов.

Табл. 2. Выявленные повреждения щитовидной железы (исключая случаи рака)*

Изменения щитовидной железы	Величина суммарной дозы на щитовидную железу и число пациентов			
	36 – 45 Гр (50 б-ных)		25 – 35 Гр (43 б-ных)	
	Число б-ных	%	Число б-ных	%
Гипоплазия	27	55	17	42,3
Аденомы	15	30	3	4,7
Гипотиреоз	13	25	10	24
ХАИТ	4	9	4	9,8

* Различие по частоте аденом между группами статистически достоверно, $P=0,03$.

Нами не выявлено достоверной связи риска развития гипотиреоза с возрастом, в котором было проведено лечение ЛХ.

Высокая частота выявления патологии щитовидной железы указывает на необходимость тщательного многолетнего (пожизненного) диспансерного наблюдения за этим контингентом больных, с регулярным проведением УЗИ щитовидной железы, анализов крови на ее гормоны, ТТГ, ТГ, антитела к тиреоглобулину, консультаций эндокринолога.

Из 60 больных, которым в процессе контрольных обследований проводилась остеоденситометрия с исследованием поясничного отдела позвоночника и шейки бедра, у 59 (98%) выявлено снижение минеральной плотности костной ткани. Однако не выявлено достоверной разницы в плотности костей позвоночника у больных, получавших облучение парааортальных лимфатических узлов и не получавших, что позволяет снять подозрение на связь лучевой терапии с развитием остеопении и остеопороза, и связать их причину с влиянием применявшейся гормоно- и химиотерапии.

Более заметна роль лучевой терапии в развитии деформация роста костей скелета и атрофии мышц [табл.3].

Из представленной таблицы следует, что такие существенные осложнения, как деформация грудной клетки и атрофия мышц шеи достоверно чаще встречались после ЛТ в СОД свыше 35 Гр, чем после облучения в более низких дозах.

Табл. 3. Некоторые осложнения со стороны костной и мышечной системы после комплексного лечения ЛХ у детей

Характер повреждения	Суммарная доза 35-45 Гр		Суммарная доза 25 – 35 Гр	
	Число обследованных	Выявлены повреждения	Число обследованных	Выявлены повреждения
Деформация грудной клетки*	26	69%	30	37%
Атрофия мышц шеи**	35	94,3%	28	67,9%

Примечание: Разница между группами значима при * $P=0,02$, ** $P=0,007$

Частота различных признаков поздних осложнений химиолучевого лечения со стороны сердца представлены в таблице 4. (Средний срок наблюдения в 1 группе составил 11 лет (максимальный срок 32 года), во 2 группе – 6 лет (максимально -15 лет).

К показателям в графе «жалобы» следует относиться с некоторой осторожностью, поскольку пациенты изученного нами контингента были склонны к преуменьшению имеющихся у них проблем со здоровьем.

Согласно представленным в таблице 4 данным, с увеличением дозы облучения лимфатических узлов средостения статистически значимо повышалась частота развития кальциноза митрального клапана и нарушение диастолической функции желудочков.

Ни у одного из больных обеих групп при контрольных обследованиях не было отмечено снижения фракции выброса левого желудочка ниже 60%.

Выраженность указанных органических изменений была большей у детей, получавших лечение ЛХ в раннем возрасте, и коррелировала со степенью постлучевой деформации грудной клетки.

Табл. 4. Частота выявленных кардиальных осложнений после комплексного лечения ЛХ у детей и подростков

Признаки кардиальных осложнений лечения		Суммарная доза лучевой терапии на средостение 36-45 Гр, n=41		Суммарная доза лучевой терапии на средостение 25-35 Гр, n=42	
		Число б-ных	%	Число б-ных	%
Жалобы (боли в области сердца, одышка, сердцебиения и др.)		11	27	13	31
ЭКГ	нарушение питания миокарда	21	51	19	45
	нарушение проводимости	8	2	8	2
	синдром WPW	6	15	6	14
Кальциноз митрального клапана и основания аорты*		28	68	12	29

Фиброз перикарда	29	71	28	70
Легочная гипертензия**	16	37	0	0
Нарушение диастолической функции желудочков (I или II тип)***	13	32	0	0
Экссудативный перикардит	4	10	4	10

* $P=0,00034$, ** $P=0,0000020$, *** $P=0,000033$

[Перейти в оглавление статьи >>>](#)

Обсуждение

Представленные данные позволяют уверенно говорить о лучевом компоненте комплексного лечения как основной причине неприятностей, преследующих больных лимфомой Ходжкина, получавших комплексное лечение в детском и подростковом возрасте.

Проблема отдаленных последствий и качества жизни больных, излеченных в детском и подростковом возраст от лимфомы Ходжкина, в последние годы привлекает внимание многих исследователей. Наибольшее число публикаций посвящено анализу частоты развития вторых локализаций злокачественных опухолей, повреждений щитовидной железы, сердечно-сосудистой системы и мягких тканей.

По данным авторов работы [7] на 5637 больных ЛХ, пролеченных по протоколам DAL-ND, в процессе динамического наблюдения выявлено 127 случаев развития вторых опухолей и уже спустя два года после лечения относительный риск (ОР) такого заболевания составил 2,4.

Авторы работы [10] на основании изучения анамнеза 1380 больных ЛХ установили, что ОР заболевания вторым раком у них в 18,5 раз выше, чем в прочей популяции населения, и кумулятивная частота развития второй опухоли через 20 и 30 лет после лечения составила соответственно 10,6% и 26,3%.

Наибольшим числом наблюдений располагают авторы работы [14], по данным которых для лиц получавших лечение по поводу ЛХ в возрасте до 20 лет, стандартизованное отношение частоты вторых раков составляет 9,4 для лиц мужского пола и 10,2 для лиц женского пола при разбросе сроков развития опухоли от 2,7 до 30 лет (медиана 14,9+/-8,1 года).

На существенный рост риска заболевания раком щитовидной и молочной железы, легкого, кожи, гемобластозами и другими солидными опухолями у лиц, получавших химиолучевое

лечение в детском и подростковом возрасте, указано также и в ряде других публикаций [8, 13, 15,16,18,22,23,24]. При этом, по данным авторов работы [13], частота развития вторых опухолей не зависела от объема облучения.

Наиболее чувствительным органом к проводимому противоопухолевому лечению, по данным литературы, оказалась щитовидная железа. Наряду с часто встречающимися случаями развития папиллярного рака, почти все авторы описывают высокую частоту развития субклинических и выраженных гипотиреозов, образования узлов [4, 5,9,17, 21]. При этом определяется выраженная положительная корреляция между дозой лучевой терапии на щитовидную железу и частотой развития функциональных и органических изменений в ней. Обращает на себя внимание факт, выявленный авторами работы [9]: у больных, получавших по поводу ЛХ только химиотерапию, нарушения функции щитовидной железы не наблюдалось, в то время как после химиолучевого лечения это осложнение выявлено у половины больных.

Следующей проблемой для больных, получавших химиолучевое лечение по поводу ЛХ в детском и подростковом возрасте, является развитие клинически значимых посттерапевтических повреждений сердца. По данным авторов работ [5, 12,19] после облучения средостения у многих больных развиваются кальциноз митрального и аортального клапанов, осложняющийся их недостаточностью, кардиопатии, в том числе и дилатационные. Частота этих осложнений достоверно повышается с повышением дозы лучевой терапии.

[Перейти в оглавление статьи >>>>](#)

Заключение

Изложенные факты неоспоримо свидетельствуют о наиболее значимой роли лучевой терапии в развитии тяжелых и даже фатальных последствий комплексного лечения ЛХ в детском и подростковом возрасте. Все это приводит к выводу о насущной необходимости сокращения сферы применения лучевой терапии в лечении данной категории больных. Можно рассматривать несколько реальных путей к сокращению использования данного метода при лечении детей и подростков больных ЛХ. Наиболее доступным представляется выделение прогностически благоприятных групп. В работе [6] приводятся результаты дифференцированного подхода в зависимости от прогноза при лечении 634 детей и подростков больных ЛХ. У 45 больных имевших стадии IA и IIA, с небольшим объемом поражения лимфатических узлов средостения, при максимальном размере периферических ЛУ менее 6 см и гистологическом типе кроме лимфоидного истощения проводилась только химиотерапия по схеме MVPP/DOPA, в результате которой у всех

достигнута стойкая полная ремиссия. Реальным вариантом представляется также использование возможностей современной радиотерапевтической аппаратуры, позволяющей проводить прецизионное облучение с максимальным щажением критических органов [20]. Но наиболее перспективным направлением является разработка новых методов лечения, основанных на принципах «таргетной» терапии [11,25], при которой цитотоксический агент целенаправленно фиксируется опухолевой клеткой.

[Перейти в оглавление статьи >>>](#)

Список литературы

1. Глеков И.В., Сузулева Н.А., Ильяшенко В.В.. Результаты комплексного лечения лимфомы Ходжкина у детей. //Детская онкология. №4, 2006, стр. 25-29.
2. Павлов А.С. Анкудинов В.А.Радикальная лучевая терапия локализованных форм лимфогранулематоза.// В кн. Новости онкологии. Л., 1969, 22-26.
3. Тюкалова Н.Р. Программная терапия болезни Ходжкина у детей в условиях специализированного амбулаторного отделения.// Автореф. дис... канд. мед. наук: - М., 2000. -39 с.
4. Халиль Е.Ф. Влияние химиолучевого лечения на состояние щитовидной железы у больных лимфогранулематозом. Автореф. дис... канд. мед. наук. - М. 2001 – 22 с.
5. *Abrahamsen AF, Loge JH, Hannisdal E, et al.* Late medical sequelae after therapy for supradiaphragmatic Hodgkin's disease.// *Acta Oncol.* 1999 V.38 N4 P.11-15.
6. *Balwierz W, Klekawka T, Moryl-Bujakowska A et al.* Can children with Hodgkin's disease be treated with chemotherapy only?// *Przegl Lek.* 2010. V. 67. N6. P.375-381.
7. *Behringer K, Josting A, Schiller P, et al.* Solid tumors in patients treated for Hodgkin's disease: a report from the German Hodgkin Lymphoma Study Group// *Annals of Oncology.* V. 15. N 7. P. 1079-1085.
8. *van den Belt-Dusebout AW, Aleman BM, Gietema JA, et al.* Long-term complications following treatment of testicular cancer and Hodgkin lymphoma.// *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2010.V. 154. N45.A2229.
9. *Bethge W, Guggenberger D, Bamberg M, et al.* Thyroid toxicity of treatment for Hodgkin's disease.// *Ann Hematol.* 2000. V.79. N3. P.114-118.
10. *Bhatia S, Yasui Y, Robison LL, et al.*: High risk of subsequent neoplasms continues with extended follow-up of childhood Hodgkin's disease: report from the Late Effects Study Group. *J Clin Oncol.* 2003. V.21.N 23. P. 4386-4394,.

11. *Di Stasi A., De Angelis B., Rooney C.M. et al.* T lymphocytes co-expressing CCR4 and a chimeric antigen receptor targeting CD30 have improved homing and anti-tumor activity in a Hodgkin's tumor model. // *Blood*. 2009.113. P. 6392–6401.
12. *Friedlander AH, Sung EC, Child JS.* Radiation-induced heart disease after Hodgkin's disease and breast cancer treatment: dental implications.//*J Am Dent Assoc*. 2003. V.134. N12. P1615-1620.
13. *Hoskin PJ, Smith P, Maughan TS et al.* Long-term results of a randomised trial of involved field radiotherapy vs extended field radiotherapy in stage I and II Hodgkin lymphoma.//. *Clin Oncol*. 2005. V.17.N1.P.47-53.
14. *Green DM, Hyland A, Barcos MP, et al.:* Second malignant neoplasms after treatment for Hodgkin's disease in childhood or adolescence. *J Clin Oncol* 18 (7): 1492-9, 2000.
15. *Leahy Y.* Second cancers in survivors of Hodgkin lymphoma: risks and recommendations.// *Clin J Oncol Nurs*. 2008 .V.12.N 3. P. 437-442.
16. *van Leeuwen FE, Klokmann WJ, Veer MB, et al.:* Long-term risk of second malignancy in survivors of Hodgkin's disease treated during adolescence or young adulthood. *J Clin Oncol*.2000.V. 18. N 3. P. 487-497.
17. *Moryl-Bujakowska A, Balwierz W, Sztelfko K.* Preliminary results of thyroid function assessment in children and adolescents with Hodgkin's disease (HD) treated according to PGP-HD-97 protocol.// *Przegl Lek*. 2004.V.61. Suppl 2.P.81-84.
18. *Robison LL, Green DM, Hudson M, et al.* Long-term outcomes of adult survivors of childhood cancer.// *Cancer*. 2005. V.104. N11 Suppl P.2557-2564.
19. *Schellong G, Riepenhausen M, Bruch C, et al.* Late valvular and other cardiac diseases after different doses of mediastinal radiotherapy for Hodgkin disease in children and adolescents: report from the longitudinal GPOH follow-up project of the German-Austrian DAL-HD studies.// *Pediatr Blood Cancer*. 2010. V 55. N6. P.1145-1152.
20. *Schlegel W., Bortfeld T., Grosu A.- L. (Eds.)* New Technologies in Radiation Oncology// Springer. Berlin-Heidelberg-New York. 2006. B 7, P.289-297..
21. *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. V. 85. N9. P.3227-3232.
22. *Vlachaki MT, Ha CS, Hagemeister FB, Fuller LM, et al.* Long-term outcome of treatment for Ann Arbor stage 1 Hodgkin's disease: patterns of failure, late toxicity and second malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997 V39. N3. P.609-616.
23. *von der Weid N.X.* Adult life after surviving lymphoma in childhood.// *Support Care Cancer*. 2008.V. 16.N 4 P. 339-345.

24. *Zsófia M, Katalin K, Judit V, et al.* What is the price of survival in Hodgkin's lymphoma? Long-term follow-up of cured patients.//. *Hematol Oncol.* 2007. V.25. N4. P.78-83.
25. *Younes A.* Novel treatment strategies for patients with relapsed classical Hodgkin lymphoma. // *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.*2009. P. 507-519.

[Перейти в оглавление статьи >>>](#)

ISSN 1999-7264

© [Вестник РНЦРР Минздрава России](#)

© [Российский научный центр рентгено радиологии Минздрава России](#)