

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

Текущий раздел: **Лучевая терапия**

Узловые образования и рак щитовидной железы после лучевого лечения у больных лимфомой Ходжкина

Халиль Е.Ф., Сотников В.М., Паньшин Г.А., Пархоменко Р.А., Щербенко О.И., Сычёва Н.А.

ФГУ Российский научный центр рентгенорадиологии Росмедтехнологий, г.Москва

Адрес документа для ссылки: http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v10/papers/sotnikov_v10.htm

Статья опубликована 12 апреля 2010 года.

Идентификационный номер статьи в ФГУП НТЦ “ИНФОРМРЕГИСТР”:

Для переписки:

Сотников Владимир Михайлович , 117997, Москва, ул. Профсоюзная 86, тел. 334-79-24, 333-91-80, e-mail vmsotnikov@mail.ru

Резюме

Цель: Цель данной работы - оценка влияния величины суммарной очаговой дозы (СОД) облучения и возраста, в котором проводилось лечение, на вероятность образования узлов и рака щитовидной железы у больных лимфомой Ходжкина (ЛХ).

Материал и методы: Было обследовано 349 больных (90 детей и 259 взрослых). Средний срок наблюдения составил 8,5 лет. Состояние щитовидной железы оценивали по данным клинического осмотра, гормонального и ультразвукового исследований.

Результаты: У 60 (18%) больных ЛХ, в том числе у 11 (12%) детей и у 49 (19%) взрослых в различные сроки после завершения лучевого лечения, были выявлены узловые образования щитовидной железы. У 7 больных (7,8%), облученных в детстве, и у одного взрослого больного (0,34%) выявлен рак щитовидной железы. Группу риска узловых образований и рака щитовидной железы составили больные, облученные в 12 – 28 лет.

Выводы: Лучевое лечение лимфомы Ходжкина индуцирует рак щитовидной железы достоверно чаще у детей, чем у взрослых больных. Факторами риска развития узлов и рака щитовидной железы у больных с лимфомой Ходжкина является возраст, в котором проводилось лечение и СОД облучения. Дети с узловыми образованиями составляют высокую группу риска рака щитовидной железы.

Ключевые слова: лимфома Ходжкина, лимфогранулематоз, лучевое лечение, возраст щитовидная железа, узловые образования щитовидной железы, рак щитовидной железы

Thyroid nodules and thyroid cancer after radiotherapy in patients with Hodgkin's disease

Halil's; E.F., Sotnikov V.M., Panshin G.A., Parchomenko R.A., Scherbenko O.I., Sycheva N.A.

Federal State Establishment "Russian Scientific Center of Roentgenoradiology of Rosmed-technology Department", Moscow

Summary

Purpose: To estimate the influence of the age in which the patient was treated, and the total dose of irradiation on subsequent development of thyroid nodules and thyroid cancer in Hodgkin lymphoma patients.

Material and methods: In 349 patients with Hodgkin lymphoma (90 children and 259 adults) the thyroid was examined during the radiation therapy and then annually. Physical examination, definition of serum TTG, thyroid hormones level (T4, T3) and thyroid sonography were performed. Median time of observation was 8.5 years (1-23 years).

Results: The thyroid nodules was revealed in 60 (18%) patients: 11 children (12%) and 49 adults (19%) at various terms after treatment. Thyroid cancer was revealed in 7 (7.8%) children and in 1 (0.34%) adult. The patients 12-28 years of age have the risk of thyroid cancer.

Conclusion: The radiation therapy of Hodgkin lymphoma induce the thyroid cancer authentically more often at the children, than at the adult patients. The risk factors are the age, in which the patient was irradiated, and the total dose of irradiation. Children with thyroid nodules have the highest risk of thyroid cancer.

Key words: Hodgkin lymphoma, radiation therapy, age, thyroid nodules, thyroid cancer.

Оглавление:

Введение

Материал и методы исследования

Результаты исследования

Обсуждение результатов

Выводы

Список литературы

Введение

В последнее время в большинстве стран отмечается стойкая тенденция к увеличению заболеваемости раком щитовидной железы. Среднероссийский уровень заболеваемости раком щитовидной железы в 1989 году составил 2,6, а в 2001 году – уже 5,7 на 100000 населения. При этом у женщин рак щитовидной железы развивается в 2-3 раза чаще, чем у мужчин [5].

Наблюдаемый рост заболеваемости, по-видимому, определяется не только улучшением качества диагностики и доступностью современных диагностических методов, прежде всего ультразвукового с тонкоигольной аспирационной биопсией, но и повышенным уровнем общего техногенного и медицинского радиационного воздействия.

Доказана достоверная связь радиационных последствий аварии на ЧАЭС и роста заболеваемости раком щитовидной железы жителей Брянской области [3]. Показатель заболеваемости раком щитовидной железы по Брянской области в 1989 г составил 10,8, а в 2001г – 14,1 на 100000 населения. Заболеваемость раком щитовидной железы женского населения Брянской области в 2001 г составила 19,2, тогда как в общем по России – 6,8 на 100000 населения.

Латентный период радиационного канцерогенеза составляет для щитовидной железы от 5 до 22 лет [1]. При катamnестических исследованиях было отмечено увеличение частоты рака щитовидной железы в отдаленные сроки у больных, получивших низкие и средние

дозы облучения при лучевом лечении неопухолевых заболеваний: гиперплазии тимуса, миндалин, дерматофитии головы, угревой сыпи и гемангиом [7,12].

Известно, что в отношении нестохастических эффектов облучения щитовидная железа является одним из самых радиорезистентных органов [6]. В то же время, ни один из других органов не проявляет столь радикального изменения радиочувствительности с возрастом [11].

Вышеизложенное, послужило предпосылкой к исследованию влияния возраста, в котором проводилась лучевая терапия и величины дозы облучения на вероятность развития аденом и рака щитовидной железы у больных, получивших лучевую терапию по поводу лимфомы Ходжкина.

[Перейти в оглавление статьи >>>](#)

Материал и методы исследования

Обследовано 349 первичных больных с морфологически подтвержденной лимфомой Ходжкина (ЛХ) I-IV стадий, лечившихся в Российском научном центре рентгенорадиологии. Мы наблюдали 90 детей в возрасте 3 - 16 лет и 259 взрослых больных в возрасте 17-60 лет. Из них мужчин было 104, женщин – 245.

Все больные получили комплексное химиолучевое лечение за период 1980 - 2003 г. На первом этапе лечения 230 взрослым больным проводилась полихимиотерапия по стандартным схемам (COPP, ABVD, COPP/ABVD, BEACOPP). У детей во всех случаях проводилась индукционная полихимиотерапия, причем до 1990 года применялась схема COPP, в более поздний период - схема DAL-HD-90. В рамках радикальной программы лучевой терапии всем больным проводилось облучение шейных, над- и подключичных лимфатических узлов на гамма-установках. При этом, гортань и шейный отдел спинного мозга, защищались свинцовыми блоками, экранировавшими перешеек щитовидной железы, а обе ее доли полностью входили в зону облучения. В зависимости от возраста больного, массивности поражения лимфатических узлов шеи, программы лечения, суммарные очаговые дозы составляли от 24Гр до 46Гр.

Состояние щитовидной железы оценивалось на основании клинического осмотра эндокринологом, определения концентрации тиреоидных гормонов в периферической крови с использованием радиоиммунологических тест-наборов (фирма «Immuntech 96 – 78», Чехия), ультразвукового исследования (аппараты «Toshiba», «Aloka SSD – 1200», «Kretz-Combison – 311»), пункции узловых образований щитовидной железы под контролем ультразвука с последующим цитологическим и гистологическим исследованием.

Динамическое наблюдение за больными проводилось в течение 1-23 года после окончания лечения (медиана – 8,5 лет).

[Перейти в оглавление статьи >>>](#)

Результаты исследования

В различные сроки после лучевого лечения, у больных ЛХ были выявлены разнообразные нарушения структуры щитовидной железы: постлучевой тиреоидит, гипотрофия и фиброз щитовидной железы, узловые образования (рис. 1).

Следует отметить, что частота постлучевых тиреоидитов и узлообразования у взрослых больных значительно больше, чем у детей. А ведущее место в патологии облученной щитовидной железы у детей занимает постлучевая гипотрофия и фиброз, развивающиеся после облучения как исход острого лучевого повреждения. Количество детей с неизменной щитовидной железой после лучевой терапии достоверно меньше, чем взрослых больных.

Узловые образования щитовидной железы в различные сроки после облучения выявлены у 60 (18%) больных, в том числе у 11 (12%) детей и 49 (19%) взрослых. Все эти больные до начала лечения не имели патологии щитовидной железы.

Как видно из рис. 2 наибольшая частота впервые выявленных узловых образований щитовидной железы, как у детей, так и у взрослых больных ЛХ, наблюдается к 6-8 годам после завершения лучевой терапии.

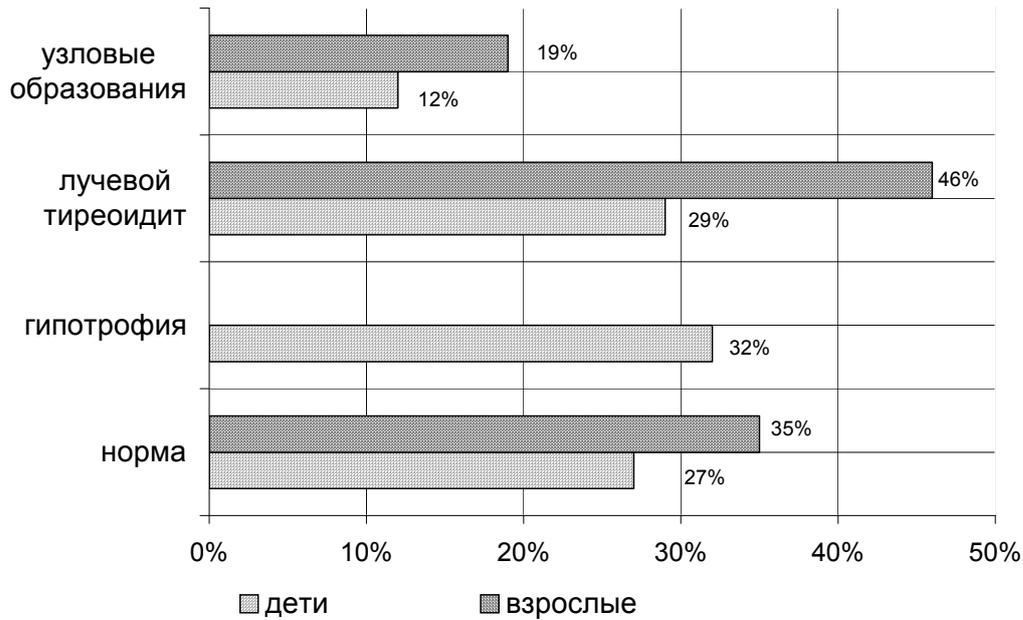


Рисунок 1. Состояние щитовидной железы у больных ЛХ после лучевого лечения (средняя ошибка разности $t=1,0$ -узлы 3,0-тиреоидит 1,0-норма)

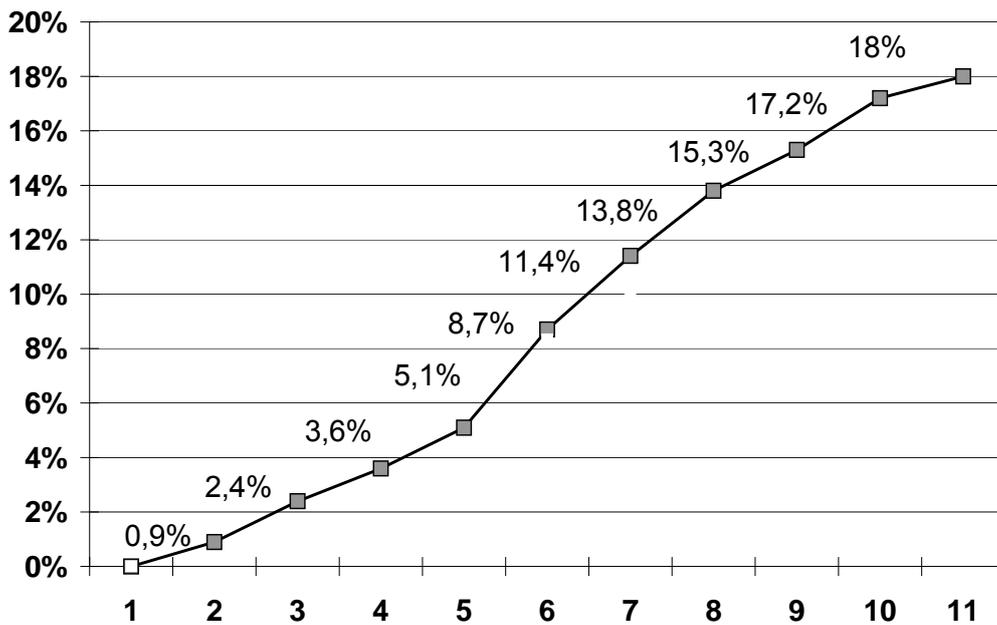


Рисунок 2. Частота образования узлов щитовидной железы в зависимости от сроков после облучения (по оси абсцисс – период наблюдения в годах).

Мы предположили, что возраст, в котором проводилось облучение, и СОД являются факторами риска развития узла в щитовидной железе, и провели анализ влияния этих факторов (табл. 1).

В первую группу вошли 11 (12%) детей. Всю эту группу составили девочки. Большинство из них получали лучевую терапию в возрасте от 11 до 16 лет. Средний возраст на момент облучения составлял 12,8 лет. Средняя СОД на область шеи – 31,3Гр. У большинства из них (10 больных), узлы образовывались в отдаленные сроки после лечения (от 7 до 12 лет, М=8,5 лет), в среднем к 20 – 23 годам жизни, и лишь у одной – через год после лечения. Таким образом, можно утверждать, что факторами риска образования узла в щитовидной железе у детей является женский пол и пубертатный период развития.

Таблица 1. Частота образования узлов щитовидной железы в различных возрастных группах больных лимфомой Ходжкина

Группы Больных	Дети, n=90	Взрослые, n=249	
	11-16 лет	17-27 года	28-42 года
Срок наблюдения	М=10,3 года	М=3,3 года	М=9,5 года
Частота узлообразования	n=11 (12%)	n=9 (3,5%)	n=40 (15,5%)
Средняя СОД	31,3Гр	40,7Гр	40,3Гр
Сроки выявления	М=8,5 лет	М=2,6 лет	М=7,4 года

Во вторую группу вошли взрослые больные, получившие лучевое лечение в возрасте 17 лет и старше. В зависимости от срока возникновения узлов в щитовидной железе эти больные распределились на две категории.

У 9 (3,5%) больных ЛХ узлы в щитовидной железе впервые диагностированы в ближайшие сроки после завершения лечения (от 3 месяцев до 3 лет, М=2,6 года). Мужчин было трое, женщин – шесть (33% и 67% соответственно). СОД облучения области шеи в этой группе больных, как и в последующей, составила, в среднем, 40,7Гр.

В отдаленные сроки после лечения (через 4-15 лет, М=7,4 года) узловые образования выявлены у 40 (15,5%) взрослых больных ЛХ. Мужчин было двое, женщин – 38 (5% и 95%

соответственно). СОД облучения области шеи у этих больных составила, в среднем, 40,3Гр.

При проведении анализа возраста, в котором проводилось облучение больных, были получены следующие данные. Первую группу составили больные более молодого возраста (от 18 до 27 лет, $M=21,3$ лет). Следует отметить, что срок наблюдения этой группы достаточно малый и составляет всего лишь $M=3,3$ года, и не исключено, что в дальнейшем частота вновь выявленных узловых образований в данной возрастной категории будет возрастать. Средний возраст больных второй группы составил $M=36,3$ лет (от 28 до 42 лет).

Как видно из диагр. 3 наименьший латентный период образования узлов выявлен у больных 17-27 лет: первые случаи диагностированы уже в течение первого года после облучения. Более длительный – у больных 28 – 42 лет. Неожиданным оказался максимальный латентный период у больных ЛХ, облученных в детстве. Первые случаи узлообразования выявлены спустя четыре года, и максимальная частота их наблюдалась к 7-9 годам после лучевой терапии. Таким образом, образование узлов наблюдается в отдаленные сроки у детей, получивших преимущественно невысокие СОД облучения – 30-32Гр. В то время как большие СОД (до 36Гр) ведут к быстрому и раннему развитию атрофии и фиброза щитовидной железы.

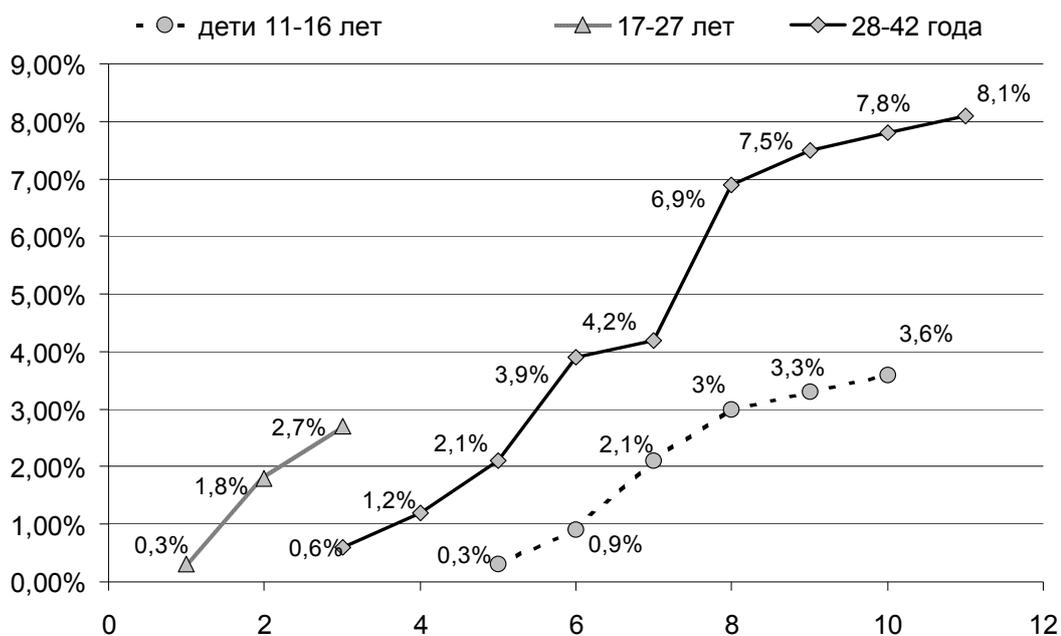


Диаграмма 3. Частота образования узлов щитовидной железы в различных возрастных группах больных (по оси абсцисс – сроки выявления узлов в годах)

Следует отметить, что все эти больные получали лучевое лечение в репродуктивном возрасте. Таким образом, больные репродуктивного периода, разных возрастных групп, при одинаковой СОД облучения щитовидной железы имеют разный латентный период формирования узлов.

Известно, что развитие и формирование щитовидной железы заканчивается только к 25-27 годам. Видимо, образование узлов у детей, получивших относительно малую среднюю СОД 31,3Гр, и ранние сроки образования узлов у молодых больных во взрослой группе, объясняется тем, что орган облучается в процессе своего активного роста.

По поводу рака щитовидной железы наблюдается восемь больных ЛХ, получивших лучевое лечение. Всю эту группу составляют женщины, все они длительное время наблюдались с узловыми образованиями.

Анализ по возрасту показал, что, семь девочек облучались в пубертатном периоде (в 10, 11, 13, 13, 15, 15, 16 лет – медиана $M=13,3$ года). Средняя СОД облучения у этих больных составила 33,2Гр, в общем по данной группе – 32,6Гр ($p>0,05$). Рак щитовидной железы у шести из них выявлен в отдаленные сроки после лечения (через 9, 11, 12, 13, 17,21 лет), в

среднем, через $M=13,8$ года. У одной девочки, облучавшейся в 10-летнем возрасте, узел в левой доле щитовидной железы выявлен через один год после завершения лечения. СОД облучения на область шеи составила 28Гр. Через два года после облучения, отмечалась отрицательная динамика в виде резкого увеличения размера узла, цитологически подтвержден рак щитовидной железы. Лишь одна больная из восьми с раком щитовидной железы, облучалась в 23-летнем возрасте. СОД облучения составила 40Гр. Рак щитовидной железы диагностирован у нее через 22 года после лечения.

[Перейти в оглавление статьи >>>](#)

Обсуждение результатов

По данным литературы [9] для повреждения щитовидной железы, клинически проявляющегося тиреоидитом, требуются высокие дозы облучения $D_5=45$ Гр, $D_{50}=150$ Гр (СОД облучения, вызывающие тиреоидит с вероятностью 5% и 50% соответственно). По нашим наблюдениям пороговая СОД облучения, вызывающая гипотиреоз существенно меньше и составляет у взрослых 36Гр, у детей – 28Гр. Возможно, эти различия объясняются усовершенствованием методов диагностики, и, как следствие, выявлением субклинических форм гипотиреоза [4].

Следует отметить, что частота ежегодно выявляемых узловых образований у наблюдаемых нами больных ЛХ после лучевого лечения составляет, в среднем, 1,2%, что в 13,3 раза превышает подобное значение в общей популяции [5].

Известно, что особенностью щитовидной железы в отношении детерминированных эффектов, является ее высокая радиочувствительность у детей и относительная резистентность к облучению у лиц зрелого возраста [2]. По-видимому, эта закономерность сохраняется и для стохастических эффектов облучения щитовидной железы. Относительный риск возникновения опухоли для лиц, облученных в зрелом возрасте, примерно в 9 раз ниже, чем для облученных детей [10]. При этом риск для лиц,

облучавшихся в возрасте до 5 лет, был в 5 раз выше, чем для лиц, подвергшихся облучению в 10-14 лет.

Наблюдавшаяся нами частота выявления рака щитовидной железы у пациентов получавших в детстве лучевое лечение по поводу лимфомы Ходжкина, (7/90 – 7,8%) близка к имеющимся в литературе данным. Так из 96 больных, облученных в детстве по поводу лимфомы, рак щитовидной железы выявлен в среднем через 10,8 лет у 6 (6,25%) больных [8].

По нашим наблюдениям, возрастная динамика радиочувствительности щитовидной железы зависит от критерия оценки. По критерию атрофии наибольшая радиочувствительность щитовидной железы наблюдается в дошкольном и раннем школьном возрасте, по критерию радиационного тиреоидита – в допубертатном и в возрасте 45 – 55 лет. По критерию индукции узловых образований щитовидная железа наиболее радиочувствительна у больных ЛХ в подростковом возрасте и в возрасте 17-32 лет. В то же время, по критерию радиационного канцерогенеза, щитовидная железа наиболее чувствительна у детей, облученных в возрасте 12-16 лет.

Риск заболеть раком щитовидной железы для больных ЛХ женского пола, получивших лучевое лечение, составляет 2,3%, что в 328 раз превышает заболеваемость раком щитовидной железы в общей популяции женщин. Абсолютный риск возникновения опухоли щитовидной железы для больных ЛХ, облученных в пубертатном периоде, составляет 7,8%, что более чем в двадцать раз превышает риск образования рака у больных, облученных в зрелом возрасте (0,34%).

Риск злообразования после облучения щитовидной железы у взрослых больных ЛХ в 1,6 раз больше, чем у детей – 19% и 12% соответственно. Очевидно, что в результате облучения у взрослых больных развиваются преимущественно доброкачественные узловые образования. У взрослых соотношение доброкачественных и злокачественных опухолей составляет 47,5:1, в то время как у детей – 1,56:1. Это позволяет практически в

каждом случае выявления узла у ребенка, облученного по поводу ЛХ, подозревать наличие рака щитовидной железы с вероятностью 64%. Столь высокая степень малигнизации оправдывает активную хирургическую тактику в отношении любого узлового образования, возникшего у любого больного, облученного в детском возрасте по поводу ЛХ.

Приведенные данные обосновывают регулярный ультразвуковой и эндокринологический мониторинг состояния щитовидной железы у данного контингента лиц.

[Перейти в оглавление статьи >>>>](#)

Выводы

1. Фактором риска развития рака щитовидной железы у больных лимфомой Ходжкина является женский пол, пубертатный возраст, суммарная очаговая доза облучения области шеи.
2. Максимально опасной в плане канцерогенеза у детей является СОД 30 – 32Гр, большие дозы ведут преимущественно к гипотрофии и фиброзу щитовидной железы.
3. Узловые образования и рак щитовидной железы развиваются не только в отдаленные, но и в ближайшие сроки после лучевой терапии.
4. Больные лимфомой Ходжкина, получившие лучевую терапию на область шеи, независимо от возраста в котором она проводилась, нуждаются в тщательном мониторинге в целях ранней диагностики узловых образований и рака щитовидной железы.
5. Высокий риск малигнизации (64%) обосновывает активную хирургическую тактику в отношении любого узлового образования щитовидной железы, выявленного у пациентки, получившей в детстве лучевую терапию на область шеи по поводу лимфомы Ходжкина.

[Перейти в оглавление статьи >>>>](#)

Список литературы:

1. Кальницкий С.А, Шубик В.М, Иванов Е.В. Исследование возможных биологических последствий медицинского диагностического облучения населения. // Сборник научных работ III научно-практической конференции «Состояние здоровья ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС в отдаленном периоде». Москва, 2004, С. 119.
2. Клеппер Л.Я. Формирование дозовых полей радиоактивными источниками излучения. Москва.: Энергоатомиздат, 1993, 272 с.
3. Петрова Г.В, Старинский В.В, Грецова О.П. Заболеваемость злокачественными новообразованиями на территориях пострадавших вследствие аварии на ЧАЭС.// Материалы международной научно-практической конференции. Москва, 2002, С. 137138
4. Харченко В.П., Паньшин Г.А., Сотников В.М. и соавт. Постлучевой гипотиреоз у больных лимфомой Ходжкина. Значение возраста и суммарной дозы облучения. // Мед. радиол. и радиац. безопасность, 2005, 50, № 1, С. 68-72.
5. Чиссова В.И, Старинский В.В, Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2002 году. Москва, 2003, С. 62.
6. Ярмоненко С.П, Вайсон А.А. Радиобиология человека и животных. Москва.: Высшая школа, 2004, 548 с.
7. Acharya S., Sarafoglou K., LaQuaglia M. Thyroid neoplasms after therapeutic radiation for malignancies during childhood or adolescence // J. Cancer, 2003, **97**, P. 2397-2403.
8. Crom D.B., Kaste S.C., Tubergen D.G. et al. Ultrasonography for thyroid screening after head and neck irradiation in childhood cancer survivors. // J. Med. Pediatr. Oncology, 1997, **18**, No 1, P. 15-21.
9. Етату В., Lyman J., Brown A. et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 1991, **21**, No 1, P.109-122.

10. Oeffinger K.C., Sklar C.A., Hudson M.M. Thyroid nodules and survivors of Hodgkin's disease. // J. Am. Fam. Physician, 2003, **15**, No 1, P. 68-74.
11. Somerville H.M. Second malignant neoplasms following treatment for primary cancer. J. Aust. Fam. Physician, 2003, **32**, No 1, P. 30-32.
12. Ronckers C.M., Van Leeuwen F.E., Hayes R.B. Cancer incidence after nasopharyngeal radium irradiation. // J. Epidemiology, 2002, **44**, No 5, P. 552-560.

[Перейти в оглавление статьи >>>](#)

ISSN 1999-7264

© [Вестник РНЦРР Минздрава России](#)

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