

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ И МЕТОДЫ ИХ ПРОФИЛАКТИКИ

SIDE EFFECTS OF RADIOTHERAPY AND WAYS OF PREVENTING THEM

Авторы: Богданова Дарья Сергеевна (СЗГМУ им. И.И. Мечникова)
Федорова Мария Анатольевна (СЗГМУ им. И.И. Мечникова)

Научный руководитель: Шилов Виктор Васильевич (ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России)

Аннотация: Онкология – это одна из главных проблем, стоящих перед современной медициной. В настоящее время разработаны различные способы борьбы с опухолями, в частности лучевая терапия. Несмотря на несомненные положительные результаты лучевая терапия имеет свои побочные эффекты. Так, например лимфома Ходжкина, поддающаяся лучевой терапии, имеет успех в 80-90% случаев, осложнения же возникают в 15-30% случаев.[9]

Ключевые слова: онкология, лучевая терапия, химиотерапия, лимфома Ходжкина, побочные эффекты

Annotation: Oncology is one of the main problems facing modern medicine. Today various methods of fighting tumors have been developed, one of them is radiotherapy. Despite the undoubted positive results radiotherapy has its own side effects. For instance, Hodgkin's lymphoma, which is treating by radiotherapy, has success in 80-90%, while complications occur in 15-30%.

Keywords: oncology, radiotherapy, chemotherapy, Hodgkin's lymphoma, side effects

Актуальность: Лучевая терапия направлена на уничтожение опухолевых клеток путем нарушения их генетического материала, приводящего к их инактивации. Так, раковые клетки являются активно пролиферирующими, что позволяет ионизирующему излучению оказывать на них более сильное повреждающее воздействие, чем на клетки окружающих тканей. Ионизирующее излучение вызывает образование активных форм кислорода за счет взаимодействия с молекулами воды. Пероксид водорода, свободные радикалы разрушают ДНК раковых клеток, останавливая их деление. Для того чтобы повысить эффективность лучевой терапии прибегают к оксигенотерапии, гипергликемии, гипертермии, что способствует модификации радиочувствительности тканей. [14]

Несмотря на то, что ионизирующее излучение преимущественно воздействует на раковые клетки, оно также способно повреждать и здоровые клетки различных тканей. Также продукты распада раковых клеток при их разрушении распространяются по организму, попадают в кровоток. Поэтому побочные эффекты лучевой терапии можно разделить на локальные и системные.[15]

Целью исследования стал анализ современных данных о влиянии лучевой терапии на организм, ее негативных эффектах и мер по их предотвращению

Методы исследования: В процессе исследования были проанализированы научные статьи из PubMed, Cyberleninka, Elibrary на тему побочных эффектов лучевой терапии и их профилактики, опубликованных не позднее 2017 года.

Введение

Лучевая терапия – это метод лечения злокачественных опухолей, активно применяемый в современной медицине. Он заключается в воздействии на раковые клетки ионизирующим излучением, что приводит к потере клетками способности к делению, и, в итоге, к их гибели.

Побочные эффекты со стороны ССС

Лучевая терапия может негативно сказываться на сердечно-сосудистой системе. Так, в Шведском исследовании оценивался риск смертности от рака молочной железы у пациенток со злокачественными опухолями левой и правой молочной железы. В результате было обнаружено, что смертность от кардиоваскулярных осложнений была выше у женщин с левосторонними новообразованиями, что обусловлено левосторонним расположением сердца и облучением левой половины грудной клетки.[1] Таким образом, при лечении злокачественных опухолей молочной железы, средостения, левого легкого в область зоны ионизирующего излучения при лучевой терапии попадает сердце. Согласно исследованиям Стенфордского университета, в 16% случаев летальные исходы больных онкологией связаны с заболеваниями ССС. [2]

Факторами риска развития побочных эффектов со стороны ССС являются:

- Высокая используемая доза ионизации (>30–35 Гр)
- Высокая используемая разовая очаговая доза (>2 Гр)
- Большая локализация облучения левой стороны грудной клетки
- Избыточный вес
- Сопутствующее проведение химиотерапии, использование нескольких кардиотоксических препаратов (цитостатики, таргеты)
- Курение
- Сахарный диабет
- Гормональные терапии

Одним из механизмов патогенеза кардиоваскулярных осложнений является избыточная выработка катехоламинов. При лучевой терапии нарушается функционирование симпатической нервной системы. Под действием катехоламинов происходят изменения в электролитном балансе, калий выходит из клеток миокарда, что приводит к нарушению работы сердца: увеличивается сократимость, ЧСС, АД. Так как работа сердца становится более интенсивной, миокард нуждается в большем количестве кислорода, а при недостатке кислорода развивается гипоксия. Гипоксия приводит к физико-химическим нарушениям функционирования в сердечно-сосудистой системе.

Отдаленным последствием лучевой терапии является фиброзирование структур сердца. Разрастание фиброзной ткани связано со структурно-функциональным изменением клеток, подвергшихся ионизирующему излучению. В результате повышается активность фибробластов, синтезирующих коллаген. Фиброзированию могут также подвергаться эндотелиоциты, что приводит к дисфункции эндотелия.

Наиболее частыми заболеваниями, связанными с побочными эффектами лучевой терапии являются атеросклероз, перикардиты, кардиомиопатия, недостаточность клапанного аппарата. Степень и частота развития осложнений зависят от дозы облучения. Исследования показали, что при мантиевидном облучении по поводу липомы, перикардит наблюдался у 8% пациентов при 44-48 Гр, и 43% при дозе облучения более 50 Гр. [3] Также при дозе свыше 40 Гр повышается риск развития осложнений со стороны коронарных артерий и миокарда. Особую нагрузку на сердце оказывают такие лекарственные средства, как антрациклины.

Профилактика развития заболеваний со стороны сердечно-сосудистой системы при лучевой терапии включает в себя следующие аспекты:

1. Соблюдение техники безопасности при облучении грудной клетки. Для облучения лучше применять линейный ускоритель фотонов, проводить многопольную лучевую терапию с модулируемой интенсивностью, в ходе которой происходит трехмерное планирование с использованием гистограммы доза-объем для точного измерения объема сердца и дозы. Для защиты возможно использование свинцового блока. [4]
2. Тщательный подбор разовых доз, слежка за предельно допустимыми дозами излучения.
3. Так как на раннем этапе возникновения кардиоваскулярных осложнений большинство изменений протекают скрытно, необходимо вовремя проводить диагностику при помощи инструментальных методов исследования (ЭКГ, ЭхоКГ, ФКГ, УЗИ сердца и так далее).

Побочные эффекты со стороны дыхательной системы

Пневмотоксичность также является одним из побочных эффектов во время лучевой терапии.

Факторами риска развития легочных осложнений являются:

- Пожилой возраст
- Курение
- Сопутствующие легочные заболевания
- Использование химиолучевой терапии

Со стороны дыхательной системы существует риск развития пневмонитов, пневмофиброза и пневмосклероза. Пневмониты можно разделить на ранние, которые возникают при облучении легочной ткани, и поздние, обусловленные воздействием на легочную ткань блеомицина. Блеомицин – это цитостатик, используемый в

химиотерапии при лечении лимфом, герминогенных опухолей и плоскоклеточных карцином. Оказывает негативное влияние на дыхательную систему, является одним из самых частых причин развития пневмотоксичности при лечении онкологии. Смертность пациентов с блеомицин-индуцированным пульмонитом составляет 3% . [5]

Пульмониты могут развиваться как во время лучевой терапии, так и в более поздние сроки. В исследовании японских онкопедиатров отмечается клинический случай, где пациентка в годовалом возрасте лечилась по поводу опухоли эндодермального синуса без каких либо побочных эффектов на лёгкие. Только через 10 лет у девочки развилось осложнение – легочный фиброз и последующий спонтанный пневмоторакс. [6]

Профилактика легочных заболеваний обусловлена отказом от курения, соблюдением допустимых доз ионизирующего излучения. При облучении обоих легких целиком суммарная доза не должна превышать 8 Гр, а при облучении одного легкого – 18 Гр. Также важна ранняя диагностика легочных заболеваний. Для выявления раннего пульмонита целесообразно использовать позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ).

Побочные эффекты со стороны эндокринной системы

Примерно у 30% больных после лучевой терапии возникает гипотиреоз. В данном случае, после получения анализов, подтверждающих сниженный уровень концентрации тиреоидных гормонов в крови, рекомендуется назначать заместительную гормональную терапию тироксином. Это поможет избежать прогрессирования болезни и образования доброкачественных опухолей в ткани железы . [7]

Интоксикация лекарственными препаратами при лечении опухолей в 60% случаев приводит к нарушению сперматогенеза у мужчин. Мерой профилактики данного осложнения предлагается консервация спермы. При современной схеме лечения лимфогранулематоза ABVD не происходит большого повреждения гонад , и сперматозоиды восстанавливают свою активность практически полностью. Меньше, чем в 50% случаев мужчины, излеченные от лимфомы, имеют проблемы с эрекцией и оргазмом.[8] Заместительная андрогенная терапия назначается лишь в случае появления признаков недостаточности клеток Лейдига, например при гинекомастии.

Прокарбазин и мустаргенсодержащие препараты, используемые в химиотерапии, способны вызывать бесплодие или раннюю менопаузу у женщин.[10] При этом, чем старше женщина, тем меньшая доза препарата вызывает у нее данные осложнения. Так, после 40 лет наступлению менопаузы способствует лучевая нагрузка 4-7 Гр.[11] Для предотвращения этих осложнений раньше применялась транспозиция яичников в зону вне поля облучения. На данный момент схема ABVD аналогично с мужчинами не вызывает таких осложнений. Также, при использовании BEACOPP

программы ни одной женщины не было выявлено аменореи. Комбинированные оральные контрацептивы же не обладают таким выраженным защитным эффектом.

Другие побочные эффекты

Многие пациенты, прошедшие лучевую терапию, страдают от иммунодефицита и частых инфекционных поражений. Так, 10% больных умирают от септических инфекций. Сепсис является частым осложнением спленэктомии. Данная операция также часто приводит к гепатиту В. [12]

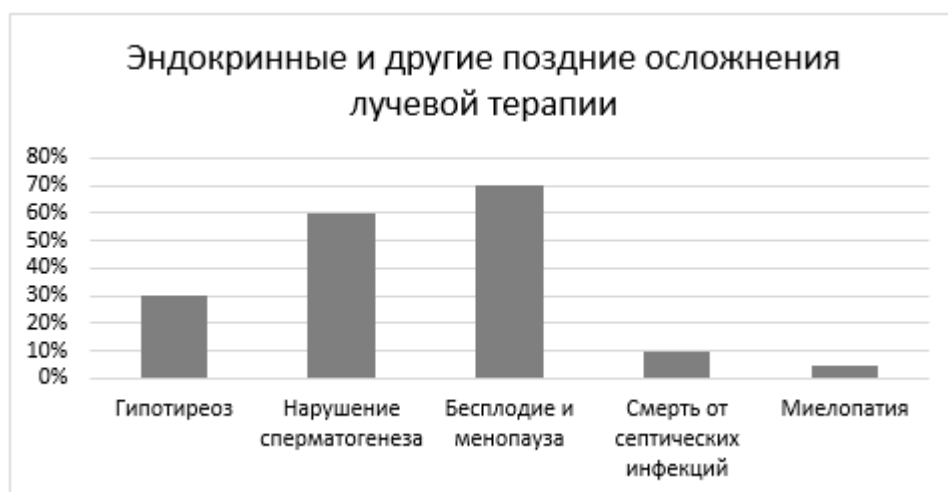
Снижение функции иммунной системы, а следовательно Т- и В-лимфоцитов способствует повышению риска инфицирования туберкулезом.

Кожные заболевания являются более редкими осложнениями лучевой терапии. У некоторых пациентов появляются фиброз подкожной клетчатки, гиперпигментация и другие дистрофические изменения. Схема ABVD способствует возникновению таких кожных реакций. Чувствительность кожи к излучению усиливается в связи с приемом доксорубина и блеомицина, а чувствительность к свету – с декарбазином и винбластином. [13]

Более поздними побочными эффектами лучевой терапии являются лейкопения и тромбоцитопения, снижение образования клеток крови костным мозгом в связи с его фиброзированием.

Неврологические нарушения проявляются в виде миелопатии. Это нарушение довольно таки редкое и проявляется примерно у 5% больных. Так, первый тип заболевания возникает после 1,5 месяцев терапии, способен исчезать самостоятельно. Второй же тип является куда более серьезным осложнением с парезами, нарушением или даже отсутствием функционирования органов таза. Нейротоксичными веществами являются винкаалкалоиды.

Такие осложнения как ХОБЛ, катаракта, некрозы возникают при облучении всего тела, длительном приеме глюкокортикоидов (например, преднизолона), которые подавляют иммунные функции организма.



Заключение: Таким образом, при применении лучевой терапии для лечения онкологии необходимо соблюдать меру профилактики развития побочных эффектов со стороны различных систем организма. В первую очередь, нужно соблюдать технику безопасности во время процедуры облучения и использовать защиту (например, свинцовый блок). Для предупреждения лучевой болезни необходимо точно подбирать дозировку. Здоровый образ жизни (отказ от курения, алкоголя, наркотиков, занятие физической культурой) также значительно снижает риск развития побочных эффектов.

Список литературы:

1. Darby SC, Ewertz M, McGalle P. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med* 2017; 368: 987-98.
2. Hoppe R. T. Hodgkin's disease: complications of therapy and excess mortality. *Ann. Oncol.* 1997; 8 (Suppl. 1): 115-8.
3. Stewart J., Fajardo L. Radiation-induced heart disease. *Clinical experimental aspects. Radiol. Clin. N. Amer.* 1971; 9: 511-31
4. A. Prus, I.V. Sergienko Kardiotoksichnost', inducirovannaja himioterapij i luchevoj terapij // Ateroskleroz i dislipidemii. 2017. - 56-72 s.
5. Levi J.A., Raghavan D., Harvey V. The importance of bleomycin in combination chemotherapy for good prognosis germ cell carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 1993; 11: 1300-5.
6. Tashiro M., Izumikawa K., Yoshioka D. Lung fibrosis 10 years after cessation of bleomycin therapy. *Tohoku J. Exp. Med.* 2008; 216: 77-80.
7. Demina E. A. Limfогranulematoz. V kn.: *Klinicheskaja onkogematologija: Rukovodstvo dlja vrachej / Pod red. M. A. Volkovoj.* — M.: Medicina, 2001. — S. 314-335.
8. Behringer K., Breuer K., Remeke T. et al. Secondary amenorrhea after Hodgkin's lymphoma is influenced by age at treatment, stage of disease, chemotherapy regimen, and the use of oral contraceptives during therapy a report from the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *J. Clin. Oncol.* 2017; 23: 7555-64.
9. Il'in N. V., Vinogradova Ju. N. Otdalennye posledstvija luchevoj i kombinirovannoj terapii bol'nyh limfomoj Hodzhkina // *Klinicheskaja onkogematologija.* 2008. - 131-135 s.
10. Iylova I. V., Demina E. A., Perilova E. E., Shmakov R. G. Beremennost', rody i reproduktivnaja funkcija u zhenshin, bol'nyh limfomoj Hodzhkina. *Prakt. onkol.* 2007; 8(2): 102-8.
11. Konstantinidou P., Verrou E., Georgio E. et al. Prevalence of hepatitis B in with Hodgkin and non-Hodgkin's lymphomas. *Haematologia.* 2018; 91 (Suppl. 1): 267.
12. Il'in N. V. Limfoma Hodzhkina (bolezni' Hodzhkina) (lekcija, chast' I). *Vestn. gematol.* 2018; 2(4): 51-8.
13. Vose J., Constiue L., Sutcliffe S. Other complications of the treatment of Hodgkin's disease. In: *Hodgkin's Disease / Ed. by P. M. Mauch et al.* — Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1999. — P. 661-71.
14. SHajn A.A. *Onkologiya. Uchebnik dlya studentov medicinskih vuzov.* — medicinskoe informacionnoe agentstvo - MIA, 2004 g.. — 544 s.
15. Manjit Dosanjh, Manuela Cirilli, Steve Myers and Sparsh Navin. [Medical Applications at CERN and the ENLIGHT Network](#)(англ.)// *Frontiers in Oncology : журнал.* — 2016. — 25 January (6). — [doi:10.3389/fonc.2016.00009](https://doi.org/10.3389/fonc.2016.00009)