

## POZDNÍ NÁSLEDKY HODGKINOVY CHOROBY A JEJÍ LÉČBY U PACIENTŮ LÉČENÝCH V LETECH 1980–1999 NA KLINICE DĚTSKÉ ONKOLOGIE UK 2. LF A FNM

### LATE TREATMENT SEQUELAE OF HODGKIN DISEASE IN A COHORT OF LONG-TERM SURVIVORS TREATED AT THE DEPARTMENT OF PEDIATRIC ONCOLOGY, MOTOL, BETWEEN 1980 AND 1999

RADVANSKÝ J.\*<sup>\*</sup>, RADVANSKÁ J., SLABÝ K.\*<sup>\*</sup>, WEINREB M.####, HLADÍKOVÁ M.#, KOUTECKÝ J., MÁLKOVÁ M.\*\*<sup>\*</sup>, ŠAFÁŘOVÁ M.\*\*<sup>\*</sup>, ŠULC J.##, MAREK J.##, VLČEK P.\*\*\*, ECKSCHLAGER T., MORÁVCOVÁ I.###, PRŮŠA R.\*\*\*\*

KLINIKA DĚTSKÉ ONKOLOGIE UK 2. LF A FNM

\* KLINIKA TĚLOVÝCHOVNÉHO LÉKAŘSTVÍ UK 2. LF A FNM

# ÚSTAV LÉKAŘSKÉ INFORMATIKY UK 2. LF

\*\* KLINIKA REHABILITACE UK 2. LF A FNM

## KARDIOCENTRUM FNM

\*\*\* KLINIKA NUKLEÁRNÍ MEDICÍNY A ENDOKRINOLOGIE UK 2. LF A FNM

#### KLINIKA ZOBRAZOVACÍCH METOD UK 2. LF A FNM

\*\*\*\* ÚSTAV KLINICKÉ BIOCHEMIE A PATOBIOCHEMIE UK 2. LF A FNM

DEPARTMENT OF HEMATOLOGY AND ONCOLOGY HOSPITAL FOR SICK CHILDREN, GREAT ORMOND STREET, LONDON

**Souhrn: Východiska:** Celkové přežití, stejně jako přežití bez onkologické události (pozdní recidiva, pozdní metastázy), se mění během posledních dvou dekád u našich pacientů jen nesignifikantně. Cílem této studie bylo posoudit patologické odchylky v hlavním spektru možných systémových postižení u pacientů v dlouhodobé, nejméně 5 let trvající remisi. **Typ studie a soubor:** Průřezová studie hodnotí hlavní neonkologické odchylky od normy u pacientů v dlouhodobé remisi Hodgkinovy choroby léčených na jediném pracovišti v posledních dvou dekádách 20. století čtyřmi různými léčebnými protokoly. Ze 347 pacientů jejichž onemocnění bylo diagnostikováno ve věku do 19 let bylo nejméně v pětileté remisi 270. Z nich jsme v průřezové studii vyšetřili 88%. Průměrný věk v době vyšetření byl 23,9 (SD 4,9) roku, délka remise 10,6 (SD 3,9) roku. **Metody a výsledky:** Pacienti absolvovali klinické vyšetření, imunologické, endokrinologické, funkční vyšetření plic, zátěžový test, kineziologický rozbor fyzioterapeutem, ženy mamologické vyšetření. 32% pacientů mělo subklinickou hypotyreózu. Imunologickým vyšetřením jsme prokázali zvýšené hladiny IgE u 29,9 %, snížené zastoupení celkových T lymfocytů u 18,8 %, pomahačských T lymfocytů u 13,6 % a snížení poměru CD4/CD8 u 26,2 % souboru. 47,4 % pacientů má alespoň jeden z parametrů lipidového profilu (cholesterol, HDL, LDL, triglyceridy) mimo rozsah doporučených hodnot. Echografickým vyšetřením 209 pacientů jsme zjistili výskyt dvou hemodynamicky významných chlopenní vad, žádnou hemodynamicky významnou poruchu systolické funkce komor a žádnou kardiomyopatii. Zcela normální plicní funkce mělo 50,3 % ze 153 vyšetřených. Mamografii a/nebo ultrazvukové mamologické vyšetření absolvovalo 68 žen, u 58,8% jsme našli odchylky od normy v rozsahu diskretních fibrotických změn až involuce žlázy, pětkrát fibroadenom. Karcinom mamy jsme nenalezli. Zátěžové EKG neodhalilo u nikoho známky snížené koronární rezervy. Zdatnost (vyjádřená maximální spotřebou kyslíku) je u 18,9% z celkem 224 vyšetřených pod -2 SD populační normy. Z řízeného dotazníku: 21,7% respondentů zhodnotilo dobu potřebnou k psychickému zotavení po léčbě delší než jeden rok, 7,8% se vlastními slovy „nevzpamatuje nikdy“, návrat do původní fyzické kondice delší než rok udalo 46% pacientů, 15,5% delší 5 let. **Závěry:** Pacienti v dlouhodobé remisi Hodgkinovy choroby manifestované v dětství či adolescenci mají celou řadu značně divergentních pozdních následků onemocnění a léčby s nevelkou četností postižení závažných. Jejich vzájemné vztahy a další rizika z nich vyplývající je nutno odkrývat a následky minimalizovat.

**Klíčová slova:** Hodgkinova choroba v dětství a adolescenci, pozdní následky léčby

**Abstract: Background:** There has not been a statistically significant increase in either the overall survival or the event-free survival in our Hodgkin Disease patients during the past two decades. The aim of the present study was to evaluate a wide spectrum of functional impairments in patients in remission for more than five years. **Design and Subjects:** We conducted a cross-sectional study to evaluate functional non-oncologic sequelae in patients treated between 1980 and 1999 using one of four different treatment protocols. Three hundred forty seven patients with Hodgkin Disease who were diagnosed prior to the age of 19 were treated at our hospital during the above time period. In 2003, 270 out of these 347 patients were in remission for at least five years. The mean age at the time of enrollment in the study was 23.9 (SD +/- 4.9) years, and the mean time in remission was 10.6 (SD +/- 3.9) years. **Methods and Results:** All patients received a thorough physical examination, and particular attention was focused on the effects of treatment on the musculoskeletal system. In addition, immunologic, endocrine, pulmonary function and exercise testing were performed as well. We found that 32% of patients had sub-clinical hypothyroidism. Immunologic evaluation revealed increased IgE in 29.9 %, lower total T lymphocyte counts in 18.8%, lower proportion of T-helper cells in 13.6% and a decreased CD4/CD8 ratio in 26.2% of the patients studied. Total cholesterol, triglycerides, HDL and LDL were checked, and 47.4% had at least one elevated level. Mammogram and/or breast ultrasonography was performed in 68 women. At least one pathological finding was found in 58.8% of women. We did not detect any cases of carcinoma of the breast. Abnormal pulmonary function at least in one parameter was found in 49.7% out of 153 patients examined. Exercise stress testing did not reveal any signs of myocardial ischemia on ECG, maximal aerobic capacity was decreased more than two standard deviations of reference values in 18.9% out of 224 patients examined. Echocardiographic examination revealed hemodynamically significant heart valvular pathology in 1% of the cohort. No impairment in LVEF and no cases of cardiomyopathy were found. Questionnaires completed by study subjects revealed that: 1) 21.7% of respondents felt that the mental recovery period from treatment exceeded one year, 2) 7.8% felt that „they were never going to recover“, 3) Physical fitness recovery was longer than one year in 46% of patients longer than five years in 15.5% of the cohort. **Conclusions:** We found a wide variety of late sequelae and yet a small incidence of serious sequelae in patients with Hodgkin Disease treated during childhood or adolescence. The potential for significant longevity in these patients emphasizes the importance of identifying and minimizing late sequelae of the treatment regimens.

**Key words:** Hodgkin Disease in childhood and adolescence, complications

## Úvod

Hodgkinova choroba (MH) patří mezi nádorová onemocnění ve vysokém procentu vyléčitelná. Léčebná strategie je v průběhu posledních čtyř desetiletí optimalizována řadou mezinárodních týmů k vysokému celkovému přežití (OS) s minimalizací relapsů a vzniku sekundárních malignit při zachování co nejvyšší kvality života. Základní parametry úspěchu léčby jsme publikovali a diskutovali v samostatném sdělení, tato práce se snaží ukázat široké spektrum dalších, většinou nefatálních následků léčby, které mohou významně zhoršovat kvalitu života.

## Cíl práce

Ukázat na relativně homogenní skupině všech pacientů s MH v nejméně pětileté remisi, léčených na jediném pracovišti v posledních dvou dekadách, nejčastější funkční odchylky jednotlivých orgánových systémů a upozornit na možný vliv těchto odchylek pro vznik dalších chorob a zhoršení kvality života.

## Materiál a metody – Měřená skupina

Z databáze ambulance mateřského pracoviště jsme zjišťovali, zda pacienti k datu uzavření studie žijí a jsou v dlouhodobé remisi. U pacientů, kteří již nebyli ve styku s pracovištěm dětské onkologie, jsme se dotazovali původních praktických lékařů či pacientů samých.

Z původního souboru 347 pacientů jich splnilo podmínku alespoň pětiletého přežití 270. Z nich přijalo účast na kontrolní průřezové studii 238, tedy 88%. Do studie byli zařazeni na základě informovaného souhlasu schváleného etickou komisí FN Motol.

Pět pacientů, kteří účast ve studii odmítli z časových důvodů, zaslalo zprávu ošetřujícího lékaře a specialistů, jejichž výsledky jsme započítali k datům vlastním.

Měření dat: průřezovou studii původně plánovanou z kapacitně - organizačních důvodů a na dva roky s tím, že přednostně budeme zvat pacienty, kteří jsou v remisi nejdéle, jsme museli prodloužit o tři měsíce kvůli pacientům, kteří domluvený termín kontrolního vyšetření změnili. Ve výsledcích pracujeme vždy se skutečnou délkou remise odvozenou z individuálních časových údajů.

**Tabulka 1: Chronologicky řazené typy chemoterapie používané v letech 1980–1998.**

Typ chemoterapie (období dominantního použití)	Cytostatika	Délka chemoterapie (podle klinického stadia)
CVPP (1980–1989)	Cyklofosfamid, Vinblastin, Prokarbazin, Prednizon	6–24 měsíců (včetně vmezežené radioterapie)
ABVD (1990–1993)	Doxorubicin (Adriamycin), Bleomycin, Vinblastin, Dakarbazin	6–12 měsíců (včetně vmezežené radioterapie)
VAMP-VEPA (1993–1996)	Vinblastin, Etoposid, Adriamycin, Prednizon vyšší stadium) (nepřiznává prognóza, Vinblastin, Adriamycin, Metotrexát, Prednizon (přiznává prognóza nižší stadium)	6 měsíců (VEPA) 4 měsíce (VAMP) (bez radioterapie, která následovala)
COPP/ABVD (1996–1998)	Cyklofosfamid, Vinkristin (Onkovin), Prokarbazin, Prednizon/ Doxorubicin (Adriamycin), Bleomycin, Vinblastin, Dakarbazin	4–8 měsíců (včetně vmezežené radioterapie)

**Tabulka 2: Počet pacientů v dlouhodobé remisi léčených jednotlivými protokoly. (V případě, že původně plánovaný protokol nemohl být dodržen v původním rozsahu, byl označen za „nestandardní“ (NS).)**

Protokol	Počet pacientů
Pouze zářen	1, poté CVPP pro relaps
CVPP	99 z toho 10.1% NS
ABVD	64 z toho 4.7% NS
VAMP-VEPA	45 z toho 4.4 %NS
COPP/ABVD	29 z toho 3.4 %NS

**Tabulka 3: Věková charakteristika souboru.**

	Průměr (roky)	Směrodatná odchylka	Medián	Rozsah
Doba přežití	11,7	4,3	10,8	5,7–21,9
Doba remise	10,6	3,9	10,3	5,0–20,5
Věk v době onemocnění	12,2	2,3	15,2	2,3–18,7
Věk v době průřezové studie	23,9	4,9	26,0	9,3–33,1

**Tabulka 4: Onkologické události.**

Událost	
Sekundární malignita (v našem souboru výlučně karcinom tyreoidy)	2 pacienti v odstupu 10,6 a 11,2 let od ukončení léčby
Relaps, žije	11 pacientů, odstup od ukončení léčby 0,1 až 19,4 roku

## Sledované parametry

Vyšetření probíhala v jediném dni, kdy pacient absolvoval na jednotlivých pracovištích FNM tyto skupiny specializovaných vyšetření:

1. Standardní klinické vyšetření v ambulanci pozdních následků onkologické léčby, včetně anamnézy zaměřené na okolnosti reprodukce.
2. Imunologické vyšetření zaměřené na stav buněčné imunity a hladiny imunoglobulinů. Cytometricky jsme vyšetřili lymfocytární subpopulace: podíl celkových T lymfocytů, pomahačských T lymfocytů, cytotoxických a supresorových T lymfocytů, B lymfocytů, NK buněk a aktivovaných T lymfocytů. Hladiny IgG, IgA a IgM jsme vyšetřovali imunoturbidimetricky a IgE sendvičovou imunosejí.
3. Echografické vyšetření srdce. Pro obtížnou interpretaci nálezů, získatelných z echografického hodnocení poruch diastolické funkce komor (závislost na tepové frekvenci, afterloadu), jsme se zaměřili na poruchy systolické funkce - ejectionální frakci a frakci zkrácení levé komory - a funkci chlopní.
4. Endokrinologické vyšetření štítné žlázy: základní parametry funkce (hladina TSH a FT4), ultrazvuk štítné žlázy.
5. Funkční vyšetření plic: vyšetření statických plicních objemů a jejich poměrů v celotělovém pletyzmografu a průchodnosti dýchacích cest (v celotělovém pletyzmografu a za použití křivky průtok-objem).
6. Zátěžový test na bicyklovém ergometru, včetně zátěžového EKG a registrace výměny dýchacích plynů. Byl proveden identickým způsobem jako při pilotní studii (1).
7. Kineziologický rozbor fyzioterapeutem k určení funkčních poruch hybného systému.
8. Mamologické vyšetření žen. Pacientky, které byly 8 a více let od zahájení léčby, jsme vyšetřili sonograficky, pokud byly ve věku nad 30 let, provedli jsme i mamografii.
9. Anamnestický dotazník zaměřený na pohyb po stránce kvantitativní i kvalitativní, nemocnost, potřebu spánku, rychlost s jakou se po ukončení léčby vrátil pacient do běžného života.

Pořadí bodů 2-9 jsme nekontovali, s výjimkou funkčního vyšetření plic, které nesmí probíhat po zátěži a po kineziologickém rozboru s terapeutickým zásahem (odblokováním funkčních bloků). Z organizačních i zdravotních důvodů (například nemožnost absolvovat zátěž krátce po akutním infekčním onemocnění) nebylo vždy možné, aby pacient absolvoval všechna vyšetření. Počty vyšetřených proto uvádíme u jednotlivých vyšetření.

Databázi jsme vytvořili z databáze použité pro stanovení léčebného úspěchu u pacientů s MH za poslední dvě dekády (2). Zpracované údaje lze rozdělit do těchto kategorií: Identifikační údaje, pohlaví, výška, hmotnost v době stanovení diagnózy.

Časové zařazení: datum stanovení diagnózy, začátku a konce léčby, datum případné onkologické události.

Typ léčby podle jednoho ze čtyř chemoterapeutických protokolů (viz tabulka 1). V případě, že původně plánovaný protokol nemohl být dodržen v původním rozsahu, označili jsme ho za „nestandardní“ (NS). Příčiny vzniku NS protokolu byly dvě: pro progresi či relaps onemocnění ještě během léčby bylo nutné změnit chemoterapii nebo pacient špatně toleroval léčbu (trvajících dřeňových útlumy, alergická reakce, závažné neurologické komplikace).

Výsledky vyšetření z bodů 1 - 9. Veškeré parametry, ke kterým jsou k dispozici populační normy, jsme vyjádřili v SD skoringu zdravé populace podle náležitého věku a pohlaví, abychom mohli vyčíslit četnost odchylek od normy.

Jelikož přesná specifikace podmínek vyšetření, laboratorních standardů a vzájemných vazeb mezi vyšetřeními u sedmi specialistů přesahuje možnosti jediné publikace, omezíme se pouze na základní sumu hlavních patologických odchylek od normy. Vzájemné vazby jednotlivých patologických nálezů jsou předmětem dalšího výzkumu.

### Statistické zpracování

K zjištění vzájemných vztahů jsme použili Spearmanovy neparametrické pořadové korelace a Mannova-Whitneyova testu. Statistická významnost testu značena \* pro  $p < 0,05$ , \*\* pro  $p < 0,01$ , \*\*\* pro  $p < 0,001$ , případně uvedeno přímo p.

### Výsledky

● Subklinickou hypotyreózu, charakterizovanou patologicky vysokým TSH při ještě normálním FT4, jsme zjistili u 32 % pacientů, u jednoho pacienta jsme zjistili i klinickou hypotyreózu. Průřezové vyšetření neodhalilo žádného dalšího pacienta s tyroidální malignitou.

● Lymfocytární subpopulace jsme vyšetřili u 229 osob, hladiny IgG, IgA a IgM u 219 a hladiny IgE u 174. Výsledky vyšetření jsme srovnávali s referenčními hodnotami (3). Výskyt abnormit imunologického vyšetření (odchylky od referenčních hodnot) ukazuje tabulka 5. Nejčastěji jsme našli zvýšené hladiny IgE, které se vyskytly u 29,9 %, snížené zastoupení celkových T lymfocytů u 18,8 %, pomahačských T lymfocytů u 13,6 % a snížení poměru CD4/CD8 u 26,2 % pacientů.

U osob s častějšími infekcemi (více než 21 dní infekční nemoci za rok) jsme častěji prokázali snížení podílu celkových a pomahačských T lymfocytů. Ani jeden z pacientů se zvýšenými hladinami IgE neudával alergické onemocnění, ani symptomy budící podezření na alergii. Nebyly nalezeny rozdíly ve výskytu abnormit imunologického vyšetření v závislosti na použitém léčebném protokolu nebo klinickém stadiu.

Tabulka 5: Výskyt abnormit imunologického vyšetření.

	Snížené	%	Zvýšené	%
IgG	3	1,4	28	12,8
IgA	7	3,2	11	5,0
IgM	6	2,7	26	11,9
IgE	0	0,0	52	29,9
T lymfocyty	43	18,8	4	1,7
Pomahačské T lymfocyty	31	13,6	0	0,0
Cytotoxické/supresorové				
T lymphocyty	6	2,6	13	5,7
Poměr CD4/CD8	60	26,2	2	0,9
NK buňky	5	2,2	30	13,1
B lymfocyty	8	3,5	35	15,3
Aktivované T lymfocyty	/	/	31	13,6

● Lipidový profil: z 211 vyšetřených pacientů mělo pouze 52,6 % cholesterol, HDL, LDL i triacylglycerol v optimálních mezích (laboratorní norma (3) je v tomto případě nikoliv normou, ale mezi zvýšeného populačního rizika), zbytek souboru měl alespoň jeden ze čtyř sledovaných parametrů lipidového spektra mimo rozsah doporučených hodnot.

● Mamografií a/nebo ultrazvukové vyšetření mam jsme provedli u 68 žen. U 40 z nich (58,8%) jsme našli odchylky od normy - od diskretních fibrotických změn až po involuci žlázy, pětkrát jsme našli ložisko označené jako fibroadenom. Malignitu jsme při průřezovém vyšetření nenalezli.

● Vyšetření plicních funkcí u 153 pacientů prokázalo, že při individuálním hodnocení mělo 77 (50,3%) normální funkci plic. Ačkoliv průměrná velikost plic (podle parametru celkové plicní kapacity, TLC) činila 93% referenčních hodnot, bylo při individuálním hodnocení vysloveno u 25 pacientů podezření na restriktivní poruchu intrapulmonálního původu (t.j., kombinace restriktivní poruchy a zvýšená tuhosti plic, čili malé a tuhé plice). Při pozitivitě tohoto nálezu je nutné uvažovat o počínající nebo progredující remodelaci plicního parenchymu. U 10 z nich již bylo vyšetření plicní pružnosti doplněno. U osmi z 25 (32%) byl nálezn významně vyšší tuhosti plic potvrzen, u dvou vyšetřených nikoliv. Vyšetřování zbývajících 15 pacientů pokračuje.

Podle porovnání průměrných hodnot ukazatelů hyperinflace (poměr funkční reziduální a celkové plicní kapacity, FRC/TLC a poměr reziduálního objemu a celkové plicní kapacity, RV/TLC) s normami jsme ve skupině známky plicní hyperinflace neprokázali. Stejným přístupem nebyly prokázány ani známky obstrukce větších dýchacích cest. Pokles průměrných hodnot specifického MEF25 (poměr maximální výdechové rychlosti na objemové úrovni 25% vitální kapacity, MEF25 a celkové plicní kapacity, TLC) ukázal mírnou obstrukci periferních dýchacích cest v naší skupině.

Celkově lze soudit na normální funkci plic u poloviny vyšetřených. Při individuálním pohledu nebylo možné vyloučit vážné postižení funkce plic (v.s. proběhlý, nebo dokonce probíhající remodelační intrapulmonální proces) přinejmenším u 13% našich pacientů.

● Zátěžovým vyšetřením jsme nezjistili ani jednu známku snížené koronární rezervy na zátěžovém EKG. Průměrná zdatnost souboru, vyjádřená maximální aerobní kapacitou (VO2max), byla u 18,8 % z celkem 224 vyšetřených pacientů snížena do oblasti patologických hodnot (pod -2 SD populační normy). Průměrná hodnota VO2max byla snížena o 1,1 SD pod průměr náležitých hodnot populace.

● Klinické zhodnocení fyzioterapeutem vedlo ke stanovení typických odchylek hybného systému pro pacienty v dlouhodobé remisi MH. Kineziologický rozbor jsme provedli u 210 pacientů. Klinicky závažné funkční poškození jsme zjistili u 64 (30,5 %). Méně závažné problémy (lze je charakterizovat jako v této fázi nezhoršující podstatně kvalitu života pacienta) jsme diagnostikovali u dalších 123 pacientů (58,6 %). Bez problémů bylo pouze 23 pacientů (10,9 %). Závěrem vyšetření jsme doporučili vhodné rehabilitační cvičení. Nabídku k intenzivní týdenní rehabilitační péči ve FN Motol využilo 14 pacientů se závažnými problémy. U nich byly provedeny vstupní a výstupní vyšetření. Po týdenní intenzivní péči jsme zjistili zlepšení prakticky všech sledovaných parametrů, zvláště se zlepšilo předsunuté držení hlavy, protrakce ramen a funkce dolních fixátorů lopatky. Změny na kůži, fasciích a svalch po chirurgických zákrocích a po radioterapii podporují svou lokalizací a rozsahem hypotézu, že jsou jednou z hlavních příčin svalových dysbalancí pacientů.

● Sumarizace echograficky zjištěných odchylek od normy je v následující tabulce (čtyřstupňové hodnocení hemodynamické významnosti chlopenní insuficience, 1. a 2. stupeň - nevýznamná, 2. až 3. stupeň - středně významná, 3. a 4. stupeň - velmi významná).

Tabulka 6: Abnormální echografické nálezy.

Odchyłka	Počet pacientů
Porušená kinetika septa při normální SF, EF	1
Aortální insuficience 2. stupně s asymetrickou aortální chlopní, perikardiální výpotek do 7 mm okolo celého srdce	1
Vrozená mitrální anomálie s insuficiencí 2.–3. stupně, 8 let po léčbě MH stacionární, v době studie dekompenzace, nyní po náhradě mitrální chlopně	1
Mitrální insuficience 2.–3. stupně s mitrálním prolapsem	1
Mitrální prolaps s mitrální insuficiencí 2. stupně	2
Mitrální insuficience 2. stupně	2
Foramen ovale apertum 3 mm s levopravým zkratem	1

Z tabulky vyplývá, že hemodynamicky jasně významnou chlopnenní vadu (stupeň 2-3) mělo 1 % souboru, nikdo neměl poruchu ejekční frakce či frakčního zkrácení levé komory, nikdo neměl známky kardiomyopatie. (Ve zkoumaném souboru přeživších nemůže být zahrnuto 6 osob, které zemřely z jiné příčiny než progresu MH před zahájením studie. Z nich dvě zemřely v souvislosti s prudkým zhoršením hemodynamické významnosti vrozené valvulární stenózy aorty)

● Anamnestický řízený dotazník vyplnilo 75,6 % vyšetřených.

– Doba nutná k psychickému zotavení po léčbě: 21,7 % respondentů zhodnotilo dobu zotavení delší než rok, 7,8 % respondentů udalo, že se z onemocnění MH a následné léčby „nevzpamatuje nikdy“.

– Návrat do původní fyzické kondice: 46 % pacientů (nebo jejich rodičů) udalo velmi rychlý návrat do původní fyzické kondice za dobu kratší než rok, 15,5 % pacientů udalo návrat do předchozí fyzické kondice déle než za 5 let.

– Podskupina s velmi pozvolným návratem do předchozí fyzické kondice se nelišila typem chemoterapie, klinickým stadiem, ani věkovými parametry onemocnění či odstupu od léčby, ale dostala signifikantně vyšší dávku záření na mediastinum ( $p < 0,02$ ), byla vzhledem k věku a pohlaví signifikantně nižšího vzrůstu při vyšetření ( $p < 0,01$ ), ale neměla nižší tělesnou zdatnost.

● Postižení léčbou u mužů a žen bylo rozdílné. Vyplývá i z podstaty choroby samé: v souboru pacientů v dlouhodobé remisi jsme diagnózu MH stanovili mužům ve věku 11,08 SD 4,36, ženám ve věku 13,57 SD 3,44 let, tedy signifikantně (\*\*\*) později. Také čtvrté klinické stadium, prognosticky podstatně méně příznivé, mělo signifikantně (\*) větší procento žen: 7,4 % proti 1,98 % mužů.

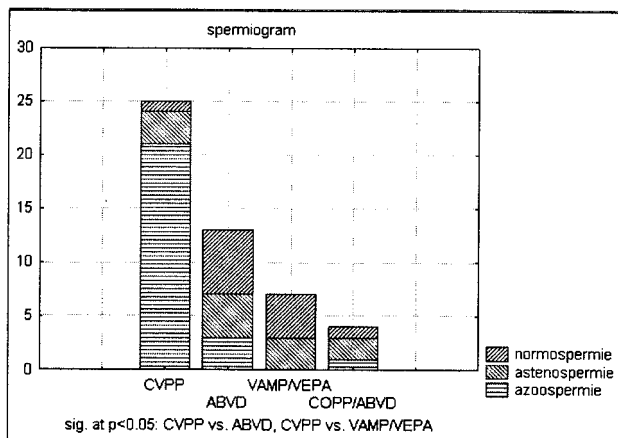
● Ze 116 žen bylo v době průřezové studie 109 ve věku nad 20 let, 27 z nich mělo alespoň jednoho biologického potomka, z toho 5 (18,5 %) z asistované reprodukce.

● Fertilitu mužů jsme se pokusili stanovit nabídkou vyšetření spermioqramu u mužů ve věku nad 18 let. Zájem byl minimální, opakovaně s odkazem na „vlastní děti“, a to i u pacientů léčených cyklofosfamidem a prokarbazinem, tedy cytostatiky těžce poškozujícími spermioogenezi. Proto jsme využili i starších vyšetření z doby před průřezovou studií s minimálním odstupem 2 roky od ukončení léčby. Ze 47 celkem vyšetřených pacientů má normospermii 19 %. Jeden pacient měl 6 let po léčbě azoospermii, poté během 6 let postupně lepší až do normospermie a nyní opět těžkou oligoastenospermii. Závislost patologických změn na použitém typu chemoterapie je znázorněna na následujícím grafu.

## Diskuse

Pro výše uvedené výsledky je typická relativně malá četnost i závažnost jednotlivých poruch, ale ve velmi širokém spektru postižení.

Graf 1: Závislost kvality spermioqramu na typu použité chemoterapie.



Velmi nízká celková četnost sekundárních malignit v našem souboru - a to jak v časném, tak v pozdním stadiu po léčbě - byla již diskutována (4).

Proti literatuře jsme našli významně vyšší výskyt subklinických hypotyreóz: 32 % v našem souboru versus 12% (5). Výsledek, spolu se zhodnocením sonografických odchylek od normy a jejich vztahu k terapii, bude předmětem samostatné publikace, předběžné výsledky byly již publikovány (6).

Naše výsledky potvrzují, že u Hodgkinovy choroby opakovaně popsané imunologické změny přetrvávají i v době vyléčení. Rada autorů prokázala snížení celkových a pomahačských T lymfocytů a zvláště poměru CD4/CD8 i vysoké hladiny IgE u pacientů s aktivní Hodgkinovou chorobou (7-12). Tyto změny imunitního systému jsou patrně vrozené a zvýšení IgE nemá vztah k atopii, ale je způsobeno dysfunkcí supresorových lymfocytů (9, 11-13). Proto si myslíme, že námi zachycené abnormální výsledky imunologického vyšetření jsou vrozené nebo navozené Hodgkinovou chorobou a podíl chemoterapie a radioterapie na jejich vzniku je malý. Snížení celkových a pomahačských T lymfocytů se může podílet nejen na vzniku opakovaných infekcí, ale i sekundárních nádorů. Proto je vhodné zvýšené sledování osob s výraznými změnami imunologického vyšetření na pracovišti s možností komplexního vyšetření. Zvýšené hladiny IgE u těchto pacientů by mohly být falešným příznakem při diferenciální diagnostice, protože nemají vztah k alergiím.

Echokardiografické hodnocení funkce srdce je již rutinní součástí dlouhodobého sledování. Kardiomyopatie po cytostatické léčbě (typicky po adriamycinu) jsou dostatečně známe, v našem souboru jsme však závažné postižení myokardu v pozdním období po léčbě pozorovali jen v jediném případě prudkého zhoršení hemodynamické významnosti vrozené mitrální insuficience. Publikované práce se věnují převážně hodnocení funkčnímu. Postižení systolické a diastolické funkce levé komory podrobně u nás zkoumali Elbl et al. (14). Jejich závěry však ve shodě s ostatním písemnictvím zatím nedávají prediktivní výsledky ve smyslu stratifikace budoucího rizika vzniku kardiomyopatie u pacientů s nepřekročenou celkovou, ani jednorázovou dávkou adriamycinu. Perikardiální výpotek je, zejména v časném období nemoci, závažnou komplikací. Významný výpotek může vyústit dokonce v srdeční tamponádu. V dlouhodobém sledování se můžeme setkat spíše s chronickými, sice malými, ale o to úpornějšími výpotky v perikardu.

O nálezu sice převážně málo významných, ale s terapií zřejmě souvisejících chlopnenních regurgitací, bližší informace ve světovém písemnictví chybí.

Izolované zkoumání kvality života pomocí anamnestických dotazníků jsme nakonec z více důvodů zavrhlí. Tím hlavním je nutnost neztratit důvěru pacientů, z nichž někteří dodnes pobírají sociální dávky. Četnost těchto pacientů je nápadně

vysoká v regionech s vyšší nezaměstnaností. Tázat se dospělého člověka, který se cítí zdravý a byl léčen pro Hodgkinovu chorobu před více než 10 lety - v dětství - na to, zda v tomto týdnu zvrátil či měl průjem, připadalo respondentům natolik zvláštní, že jsme od testování standardizovanými převzatými dotazníky upustili. Neztotožňujeme se proto ani se závěry Noruma et al. (15), kteří hodnotí kvalitu života pomocí dotazníků určených k testování akutních obtíží (EORTC QLQ C-30) na skupině pacientů s odstupem léčby 1,3 - 10 let, zahrnující tedy jak stadium označované našimi pacienty jako „zotavovací“, tak i stadium setrvalé, dlouhodobé remise a neberou ani v potaz různé typy léčby.

Vzájemné vztahy mezi parametry jednotlivých specializovaných vyšetření se hodnotí jen extrémně obtížně. Jako příklad jsme zvolili vztah celkové dávky záření mediastina (dosM) s vybranými parametry průřezové studie (viz Tab 8).

### Pořadová korelace dosM ukázala (mimo jiné) tyto vysoce signifikantní vztahy:

**Tabulka 7: Korelace celkové dávky záření mediastina a některých časových údajů.**

Kalendářní rok onemocnění	r -0,308 ***
Klinické stadium choroby	r 0,584 ***
Věk v době onemocnění	r 0,206 ***
Věk v době vyšetření	r 0,498 ***
Doba remise (EFS)	r 0,33 ***

Výše uvedené vztahy lze vysvětlit zčásti tím, že koncem roku 1993 začal být pro naše pacienty dostupný lineární zářič s následným podstatným snížením dosM. Druhým, nezávislým faktorem je také u nás aplikovaný celosvětový trend sni-

žování dosM s cílem minimalizovat nežádoucí účinky léčby při zachování identického celkového přežití (16). S kalendářním rokem ovšem souvisí i typ užitých chemoterapie, a tak níže uvedené rozdíly mohou vznikat libovolnou kombinací výše uvedených vlivů a také vlivy dalšími - například pozitivní korelací mezi věkem při stanovení diagnózy a klinickým stadiem choroby (r = 0,393 \*\*\*):

**Tabulka 8: Korelace celkové dávky záření mediastina a vybraných funkčních parametrů.**

Ejekční frakce levé komory	r -0,232 ***
Frakční zkrácení levé komory	r -0,222 **
Normalizovaná vitální kapacita plic	r -0,373 ***
Normalizovaná dechová frekvence v maximální zátěži	r 0,262 ***
Anamnesticky zjištěný počet hodin sportu za rok	r -0,258 ***

Zhodnocení takto složitých vztahů bude předmětem dalšího výzkumu za pomoci pokročilých matematických postupů - shlukové analýzy a neuronových sítí.

### Závěr

Pacienti v dlouhodobé remisi Hodgkinovy choroby manifestované v dětství či adolescenci mají i přes relativně dobrý léčebný úspěch dnešních terapeutických postupů celou řadu pozdních následků onemocnění a léčby. Vzájemné vazby těchto značně divergentních následků s nevelkou četností i další rizika z nich vyplývající, je nutné detailně odkrývat a v multidisciplinárním přístupu minimalizovat.

### Poděkování

Práce vznikla za podpory grantů IGA MZ ČR reg.č. NC/6756-3, NE/7641-3 a vědeckého záměru MŠMT 111300005.

### Literatura

- Radvanský J., Mocková K., Radvanská J., Slabý K. Longitudinální sledování tělesné zdatnosti pacientů v dlouhodobé remisi Hodgkinovy choroby vzniklé v dětství či v adolescenci. *Med Sport Boh Slov* 2003; 12(1):14-19.
- Radvanská J., Slabý K., Hladíková M., Koutecký J., Kodet R., Příbylová O., et al. Léčebný úspěch onkologické léčby pacientů v dlouhodobé remisi Hodgkinovy choroby léčených v letech 1980-1999 na Klinice dětské onkologie. *Klinická onkologie* 2004;17(v tisku).
- Průša R., Masopust J., Šprongl L., Petřilová K., Hadačová I. Orientační referenční hodnoty biochemického a hemtologického vyšetření podle věkových skupin. Praha: Fakultní nemocnice v Motole; 1999.
- Radvanská J., Slabý K., Hladíková M., Koutecký J., Kodet R., Příbylová O., et al. Léčebný úspěch onkologické léčby pacientů v dlouhodobé remisi Hodgkinovy choroby léčených v letech 1980-1999 na Klinice dětské onkologie. *Klinická onkologie* v tisku.
- Crom D. B., Kaste S. C., Tubergen D. G., Greenwald C. A., Sharp G. B., Hudson M. M. Ultrasonography for thyroid screening after head and neck irradiation in childhood cancer survivors. *Medical and Pediatric Oncology* 1997;28(1):15-21.
- Vlček P., Radvanský J., Radvanská J.. Thyreopatie u Hodgkinovy choroby. *Revue Endokrinologie* 2003;10:3-4.
- Merk K-, Bjorkholm M-, Tullgren O-, Mellstedt H-, Holm G. Immune deficiency in family members of patients with Hodgkin's disease. *Cancer* 1990;66(9):1938-43.

- Romagnani S., Biagiotti R., Amadori A., Maggi E., Biti G., Bellesi G., et al. Hyperproduction of IgE and T-cell dysfunction in Hodgkin's disease. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1980;63(1):64-72.
- Rubinstein E., Sokal J. E., Reisman R. E., Arbesman C. E. Relationship of serum total IgE and cell-mediated immunity in patients with Hodgkin's disease. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1977;55(1-6):439-43.
- Slivnick D. J., Ellis T. M., Nawrocki J. F., Fisher R. I. The impact of Hodgkin's disease on the immune system. *Semin Oncol* 1990;17(6):673-82.
- Thomas M. R., Steinberg P., Votaw M. L., Bayne N. K. IgE levels in Hodgkin's disease. *Ann Allergy* 1976;37(6):416-9.
- Weinschel E. L., Peterson B. A. Hodgkin's disease. *CA Cancer J Clin* 1993;43(6):327-46.
- Amlot P. L., Slaney J. Hypergammaglobulinaemia E in Hodgkin's disease and its relationship to atopy or a familial predisposition to atopy. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1981;64(2):138-45.
- Elbl L., Hrstková H. Problematika pozdní kardiotoxicity po léčbě antracykliny pro maligní onemocnění v dětském věku. *Cor et Vasa* 2002; 44(11):461-65.
- Norum J., Wist E. A. Quality of life in survivors of Hodgkin's disease. *Quality of Life Research : An International Journal of Quality of Life Aspects of Treatment, Care and Rehabilitation* 1996;5(3):367-74.
- Donaldson S. S., Hancock S. L., Hoppe R. T. The Janeway lecture. Hodgkin's disease—finding the balance between cure and late effects. *Cancer J Sci Am* 1999;5(6):325-33.