

### VÝSLEDKY SLEDOVÁNÍ SOUBORU PACIENTŮ LÉČENÝCH PRO HODGKINOVU NEMOC V LETECH 1971-1996.

#### II. FERTILITA PO TERAPII

### RESULTS OF THE MONITORING THE GROUP OF PATIENTS TREATED FOR THE HODGKIN DISEASE IN THE PERIOD OF 1971 TO 1996.

#### PART 2: FERTILITY AFTER THERAPY

FRIDRICHOVÁ M.<sup>1</sup>, DIENSTBIER Z.<sup>2</sup>, LOUČKA M.<sup>3</sup>, SKALA E.<sup>2</sup>, BLOMANNOVÁ E.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ÚSTAV RADIAČNÍ ONKOLOGIE FNB PRAHA,

<sup>2</sup>NEMOCNICE SV. ALŽBĚTY PRAHA,

<sup>3</sup>ÚSTAV MATEMATIKY VŠCHT PRAHA

#### Souhrn

**Východiska:** Autorský tým se zabýval problematikou Hodgkinovy nemoci od roku 1971. V roce 1978 byla zahájena na osmi pracovištích v ČR studie MORHO podle jednotného diagnostického a léčebného protokolu. Cílem práce je zhodnocení vlivu léčby Hodgkinovy nemoci na fertilitu mladých pacientů v sledovaném souboru. **Pacienti a metody:** Analyzovali jsme data souboru pacientů léčených v letech 1971-1996 pro Hodgkinovu nemoc na pracovištích užívajících jednotný léčebný protokol a následně sledovaných ve specializované poradně. Mladí nemocní ve fertilním věku vytvořili soubor rodičů, ve kterém byli sledováni rodiče i děti narozené v odstupu po proběhlé léčbě. **Výsledky:** Článek hodnotí počty dětí narozených po léčbě, dlouhodobé přežití rodičů a komplikace jejich léčby. Fertilita u řady pacientů zůstala zachována i po léčbě relapsů. Pacientům léčeným pro Hodgkinovu nemoc, 34 ženám a 11 mužům, se narodilo 75 dětí. **Závěry:** Naše výsledky jsou srovnatelné s výsledky statistického hodnocení obdobných souborů ze světových center.

**Klíčová slova:** Hodgkinova nemoc; chemoterapie; radioterapie; fertilita.

#### Summary

**Background:** This authors team has been dealing with the Hodgkin disease problems since 1971. The MORHO study started at eight working places in 1978 according to unified diagnostic and medical protocol. The aim of this study is evaluation of influence of Hodgkin disease therapy on the fertility in young patients. **Patients and methods:** Group of patients treated for Hodgkin disease in years 1971-1996 at workplaces using the same treatment protocol has been analyzed and the results have been compared with results of other medical centers in the world. Some of the young patients in fertile age became parents after the treatment. **Results:** Information of number of pregnancies and of children born, long term surveillance and complications of treatment has been collected and discussed. Many patients stayed fertile also after therapy of numerous relapses. There was 75 children born to 34 women and 11 men previously treated for Hodgkin disease. **Conclusion:** The results of our study are comparable with results of statistical evaluation of similar studies in the world cancer research centers.

**Keywords:** Hodgkin disease; chemotherapy; radiotherapy; fertility.

#### Úvod:

V předchozím sdělení (1) jsme analyzovali osud 370 nemocných s Hodgkinovou nemocí, které jsme léčili od sedmdesátých let a většinu přežívajících dosud sledujeme. Z celkového počtu 370 pacientů bylo 198 mužů a 172 žen. V roce 2007 jich sledujeme 191 – 89 mužů a 102 žen (I. díl). V Československu jsme byli z prvních, kteří se snažili o plnohodnotný návrat léčených nemocných do života. Po třech až pěti letech po úspěšně ukončené léčbě jsme souhlasili u našich nemocných v kompletní remisi s těhotenstvím.

#### Východiska:

Klinická a histologická klasifikace onemocnění těchto pacientů byla stanovena podle Ann Arbor a RAY klasifikace.

Nemocní byli léčeni podle jednotného protokolu (2). Léčba byla diferencována podle klinického stádia a přítomnosti B - symptomatologie.

Radioterapie probíhala do roku 1985 na kobaltovém ozařovači, později na lineárním urychlovači 4-6 MeV. Dodržovalo se klasické dávkování radioterapie podle Fletchera: 36-40 Gy ve 4 týdnech nebo biologický ekvivalent.

Frakcionace: 1x denně, týdenní dávky 10 Gy, celková minimální dávka 36 Gy

Při TNI iradiaci - 4 týdny - 8 týdnů pauza mezi ozářeními „mantle“ a invertovaným Y.

Mimo jednu pacientku absolvovali všichni pacienti radioterapii.

Pacientky ve fertilním věku měly radioterapii dolní etáže

## původní práce

lymfatických uzlin redukovanou na oblast retroperitonea tak, že odpovídala poli involved field (IF). Smysl redukce pole bylo nepoškodit ovariální funkce mladých pacientek radioterapií.

Chemoterapie u těchto pacientů probíhala podle schématu: 3 cykly chemoterapie COPP (CFA, VCR, prednison, prokarbazin), 3 cykly ABVD (ADB, Bleo, VCR, Dacarbazin). U onemocnění neodpovídajících na léčbu nebo u časných relapsů byla podána chemoterapie CEP (CcNU, Vepesid, prednison) a HOPE (ADB, VCR, PDN, VP).

### Soubor pacientů a metody:

Pacienti, ženy i muži, léčeni v mladém věku, byli po ukončení terapie pečlivě sledováni a nejdříve po 3 letech po ukončení léčby byla povolena koncepce. Samozřejmým požadavkem byla kompletní remise onemocnění.

Pacientky byly v průběhu léčby v péči gynekologa, pouze malá část pacientek užívala během terapie antikoncepci, oophoropexie nebyla prováděna. Po ukončení terapie byly i nadále v péči gynekologa, genetika a klinického onkologa a pokud do 3 let nedošlo k relapsu základního onemocnění, byla povolena koncepce a ženy byly komplexně sledovány během celé gravidity.

U většiny léčených mužů byl vyšetřen spermatogram ještě před zahájením léčby a výsledky potvrzují literární údaje. Byla nalezena oligo-, astheno- nebo teratospermie ještě před zahájením terapie, v soulase s literárními údaji (3).

### Výsledky:

Ve skupině přežívajících je v současnosti 34 žen, které po léčbě porodily jedno až tři děti a 11 mužů, kteří se stali otci jednoho a více dětí. Celkem je ve skupině evidováno 75 dětí. Dvě další ženy byly v době zpracování dat gravidní.

Věk budoucích rodičů se v době ukončení terapie pohyboval v rozmezí 10 let (léčba v dětském věku) až 28 let. Doba od ukončení terapie Hodgkinovy nemoci do porodu je v rozmezí 42 až 263 měsíců.

Narodilo se 38 chlapců a 32 dívek, u 5 dětí neznáme pohlaví. V souboru dětí se vyskytl jeden případ fokomelie, který genetik nevztahoval k prodělané léčbě a dovolil další graviditu, která byla zakončena porodem zdravého dítěte. Ne všechny gravidity byly úspěšně ukončeny porodem, sedmkrát proběhl spontánní abortus, třikrát přerušení gravidity (1 interupce mrtvého plodu, dvě interupce byly doporučené u stejné pacientky po genetickém vyšetření), 1 porod dítěte s Downovým syndromem, které zemřelo den po porodu. Následná gravidita této pacientky byla završena porodem zdravé dcery.

Do této skupiny dětí nezapočítáváme děti narozené ještě před zahájením terapie.

Tabulka 1 obsahuje charakteristiku rodičovské skupiny, počty pacientů, četnost jednotlivých klinických stádií onemocnění.

klinické stádium	II		III		IV	
počet pacientů	25		19		1	
%	55,6		42,2		2,2	
podle B symptomů	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVB
počet pacientů	22	3	12	7	0	1
%	48,9	6,7	26,7	15,6	0	2,2

Tabulka č. 1: Charakteristika rodičovské skupiny

Z analýzy rodičovského souboru vyplývá, že radioterapii absolvovali s výjimkou jedné pacientky všichni, 86,7% pacientů bylo léčeno i chemoterapií kombinací COPP nebo ABVD/COPP.

Ve skupině pacientů - rodičů se vyskytly i relapsy onemocnění, následně léčené chemoterapií, případně v kombinaci s radioterapií malým polem (involved field).

počet cyklů chemoterapie	2	3	4	5	6	>6	chemoterapie relapsů
počet pacientů	2	10	3	7	22	2	7
%	4,3	21,7	6,5	15,2	47,8	4,3	15,2

Tabulka č. 2: Přehled počtu cyklů podané chemoterapie

V tabulce 2 uvádíme přehled užitých cyklů chemoterapie. Radioterapie pacientů - rodičů v daném souboru byla provedena technikou extended field (EF), pro ozáření nadbráničnické lymfatické oblasti jako „horní mantle“ a „invertované Y“ pro oblast podbráničnických lymfatických uzlin. Pro zmenšené pole byla použita technika „involved field“ (IF) a pro ozáření horní a dolní etáže včetně hilu sleziny, „total nodal irradiation“ (TNI).

U žen s vysokým potenciálem fertility (věk do 30 let) byla radioterapie dolní etáže redukována na IF, postihující pouze „bulky disease“ podobně jako tomu bylo u některých velkých světových pracovišť. Pole nezasahovalo do oblasti malé pánve.

ozářované pole	horní mantle	invertované Y	TNI
počet pacientů	10	9	25
%	21,7	19,6	54,3
terapie relapsu	3	-	1

Tabulka č. 3: Charakteristika radioterapie souboru

potomci	ženy			muži		
	II	III	IV	II	III	IV
klinické stádium rodiče	II	III	IV	II	III	IV
děti narozené po prim. léčbě	28	19	2	5	11	-
opakovaný porod	11	6	1	1	3	-
porod po léčbě pro relaps	7	1	-	-	2	-
celkový počet dětí	35	20	2	5	13	-

Tabulka č. 4: Počet dětí narozených léčeným rodičům

Bližší údaje o radioterapii našeho souboru uvádí tabulka 3. Odpověď na léčbu a počet narozených dětí uvádí tabulka 4.

Celkově registrujeme u našich dlouhodobě sledovaných přežívajících pacientů po léčbě pro Hodgkinovu nemoc 75 dětí.

Analýzovali jsme průběh léčby základního onemocnění v souboru přežívajících pacientů - rodičů. Vyskytlo se celkem 26 relapsů základního onemocnění po primární léčbě, z toho 5 vícečetných. Po léčbě bylo dosaženo CR nebo PR a stabilizace onemocnění. Jeden z otců zemřel na AIM, v anamnéze měl opakovanou léčbu relapsu základního onemocnění.

### Diskuse:

Zásadní přínos práce týmu vidíme v liberalizaci lékařského přístupu k fertilitě léčených. Důkazem je 75 dětí našich nemocných, vzdor komplikacím u některých gravidit.

Autoři tehdejšího léčebného protokolu vycházeli ze soudobých závěrů studií srovnávajících toxicitu radioterapie a celkové přežití mezi pacienty léčenými pro Hodgki-

novu nemoc I. a II. klinického stádia použitím IF a EF. Dnešní celkové hodnocení výsledků jedné z těchto dlouhodobých studií doplněné o hodnocení po 25 letech přinesli v roce 2005 autoři Hoskin a Smith (4). Jejich soubor pacientů léčených v Mount Vernon Hospital má celkem 603 osob, které byly léčeny pro Hodgkinovu nemoc klinického stádia I a II radioterapií IF nebo EF ve srovnání s ramenem léčeným technikou mantle nebo obrácené Y a TNI. Dávkování bylo 35 Gy u EF a 40 Gy u IF. Průměrné přežití bylo 25,2 roku. Recidiva onemocnění byla 44% u EF a 54% u IF pro stádium IA a IIA, ( $p = 0,01$ ), 80% u EF a 82% u TNI u stádií IB a IIB po 25 letech.

Nebyl patrný žádný rozdíl v dlouhodobém přežití v obou ramenech, bylo ale o 11% vyšší riziko relapsu základního onemocnění v rameni pacientů léčených IF.

Stejně výsledky potvrzuje hodnocení dalších velkých souborů, například milánského centra a další (5, 6). Jejich závěry potvrdily význam radioterapie pro terapii Hodgkinovy nemoci v iniciálním stádiu a současně potvrdily správnost hypotézy o dostatečném rozsahu ozářovaného pole redukovaného na involved field pro dlouhodobé výsledky léčby (přežití, sekundární malignity, pozdní toxicita).

Výsledky naší studie můžeme porovnat s výsledky obdobně velké skupiny pacientů zpracované a publikované Swerdlowem a kol. z London School of Hygiene and Tropical Medicine (3). Hodnocený je soubor 340 pacientů léčených v období 1970-1991 opět v Mount Vernon Hospital. Tento soubor jsme zvolili pro srovnání, protože odpovídá našemu souboru v řadě parametrů, v době terapie i počtu nemocných.

Na rozdíl od našeho souboru je zde zastoupení jednotlivých klinických stádií typické, t.j. I. a II. klinické stádium tvořilo 70% pacientů (muži - 50%, klin. stádium I, 22,2% klin. stádium II a u žen 19,2% klin. st. I, 50% klin. st. II). Rodičovskou skupinu tvořilo 18 mužů a 26 žen, dětí se narodilo celkem 49. 16 dětí se narodilo rodičům léčeným chemoterapií, 25 dětí rodičům léčeným radioterapií, 8 dětí po léčbě oběma modalitami.

Nebyly ve větší míře pozorovány kongenitální malformace, nízká porodní váha, předčasné porody. Byl signifikantně vyšší počet dvojčat. Genetická vyšetření dětí neprokázala odlišnosti. Byl zaznamenán porod jednoho dítěte s Downovým syndromem, kde odchylku v chromozomální výbavě měl rodič bez onemocnění Hodgkinovou nemocí.

Námi hodnocená skupina má vyšší počty dětí. U léčených mužů registrujeme 18 dětí. Bohužel jsme neprovedli spermatogram u všech nemocných, se žádostí o sexuologické vyšetření chodili pacienti kteří měli problémy s početím.

Podle literatury se u vyšetřených mužských pacientů léčených CFA, procarbazine, PDN, Bleo, Doxo, VBL, Dacarbazinem (COPP, ABVD) vyskytovala azoospermie v 86% (7, 8).

U žen je jasná korelace mezi terapií onemocnění a amenorheou. Amenorhea vzniká nejen z důvodů chemoterapie, ale i radioterapie a kombinací léčby.

Podle literárních údajů se nejvyšší počty žen s amenorheou vyskytují u dose-escalated BEACOPP (66,7%). Analýzou velkého počtu léčených z různých studií bylo zjištěno, že

ve smyslu fertility je intenzifikovaný BEACOPP toxičtější než jiné režimy (ABVD, COPP) (9, 10, 5).

Amenorhea byla pozorována u žen, které měly vyšší klinické stádium onemocnění, jejich léčba byla zahájena ve věku nad 30 let a byly bez kontraceptiv v době terapie. Po terapii se úspěšil nástup menopauzy cca o 10 let (11). Dává se do souvislosti s ovariální dysfunkcí a vzestupu hladin gonadotropinů a následně k časnému nástupu menopauzy (12).

Pro zachování fertility v současné době je testováno podání GnRH v depotní formě po dobu maximálně 6 měsíců, je samozřejmostí zahájení antikoncepce před zahájením chemoterapie, zkouší se kryoprezervace oocytů a je běžná kryoprezervace spermatu u mužů (8, 15, 16, 17).

Radioterapie výrazně mění fertilitu (10 a více Gy na ovaria při ozáření pánve) (13, 8). Znalosti toxicity používané radioterapie a nynější standardní podávání chemoterapie s radioterapií umožnily redukcii ozářovacího pole v oblasti malé pánve.

V našem souboru i po podané léčbě došlo k opakované koncepci a porodu zdravých dětí. Je zřejmé, že moderní přístup k modifikaci radioterapie ve smyslu zmenšeného Y pole u mladých žen s vysokým potenciálem fertility nevedl ke zhoršení terapeutických výsledků, ale umožnil léčeným dívkám normální život.

Pokud po ukončení léčby nedošlo k relapsu základního onemocnění, po pěti, výjimečně po 3 letech byla povolena koncepcie. Graviditu sledoval společně s příslušnými klinickými lékaři i genetik.

Jediný případ poškození plodu – fokomélie – genetik neposuzoval jako následek terapie a další gravidita ukončená porodem zdravého dítěte, dnes dospělého muže, prokázala pravdivost jeho názoru.

### Závěr:

V sedmdesátých letech minulého století vznikla spolupráce tří pražských pracovišť, která vedla k vypracování jednotného léčebného protokolu pro onemocnění Hodgkinovou nemocí. Protokol pod názvem MORHO byl publikován v roce 1978 (14) a k jeho používání a další spolupráci se skupinou se zavázalo celkem 8 klinických pracovišť v tehdejší Československu.

V souboru bylo 370 léčených a následně dlouhodobě sledovaných pacientů. U 55 nemocných došlo k relapsu po léčbě, 64% relapsů bylo u klinických stádií III a IV.

V roce 1996 byla ukončena interdisciplinární spolupráce ve studii MORHO. V nemocnici svaté Alžběty v Praze vznikla následně Hodgkinská ambulance, která sledovala dříve léčené nemocné. V roce 2005 přežívalo 77,3% pacientů, z toho 85% déle než 10 let. Z převedených pacientů zemřelo 22,8%. Polovina úmrtí byla na generalizaci základního onemocnění. Absolutně přežívá v roce 2007 sto devadesát osob.

Současná práce analyzuje celý soubor z dostupné dokumentace a pravidelných ročních kontrol přežívajících pacientů. Po 20 letech přežívá 50% léčených a po 30 letech 47% pacientů.

Větší podíl přežívajících tvoří ženy (56% po 30 letech).

V rodinách léčených nemocných se narodilo 75 dětí, z toho po léčbě relapsů 10 synů a 5 dcer. Porodilo 34 léčených

žen jedno až tři děti. Sedm mužů se stalo otci jednoho dítěte a ve čtyřech případech dvou dětí.

Přínosem terapeutické skupiny byl tvůrčí přístup k léčebným protokolům Hodgkinovy nemoci a následně vytvoře-

ní jednotného léčebného protokolu, který zohledňoval věk léčených žen a dívek a umožnil nejen kvalitní léčbu, ale i kvalitní život po navození remise onemocnění.

Výsledkem je řada dětí narozených po absolvování léčby.

### Literatura

1. Fridrichová M., Dienstbier Z., Loučka M., Skala E., Blomannová E.: Výsledky sledování souboru pacientů léčených pro Hodgkinovu nemoc v letech 1971 až 1996, 1. část. Klinická onkologie, v tisku.
2. Dienstbier Z., Zámečník J., Melínová L.: Protocol of the lymphoma cooperative group in CSR in the treatment of patients with Hodgkin's disease. Antitumor Drug Therapy Report 14, 1988 23-30.
3. Swerdlow AJ, Jacobs PA et al.: Fertility, reproductive outcomes and health of offspring, of patients treated for Hodgkin disease, Br. J. Cancer 1996 Jul, 74(2):291-6.
4. Hoskin PJ, Smith P, Maughan TS, et al.: Long-term results of randomised trial of involved field radiotherapy vs. extended field radiotherapy in stage I and II Hodgkin lymphoma. Mount Vernon Cancer Center, Mount Vernon Hospital, Northwood, Middlesex, UK Clin. Oncol (R Coll Radiol) 2005 Feb, 17(1): 47-53.
5. Aisner J, Wiernik PH, Pearl P: Pregnancy outcome in patients treated for Hodgkin's disease. J.Clin.Oncol.1993 Mar, 11(3): 507-12.
6. Grigg A.: The impact of conventional and high-dose therapy for lymphoma on fertility. Clin.Lymphoma. 2004 Sep,5(2): 84-8.
7. Rueffer U., Breuer K., Diehl V.: Male gonadal dysfunction in patients with Hodgkin's disease prior to treatment. First Dept. of Internal Medicine University Hospital Cologne and the German Hodgkin Study Group, Ann. Oncol. 2002, Feb, 13(2): 333.
8. Ash P., The influence of radiation on fertility in man, Br.J Radiol, 1980, Apr 53,(628): 271-8.
9. Blumenfeld Z., Dann E., Avivi I et al.: Fertility after treatment for Hodgkin's disease. Ann.Oncol. 2003 Mar ,14(3): 499, author reply 499-500.
10. Franchi-Rezgui P, Rousselot P, Espié M et al.: Fertility in young women after chemotherapy with alkylating agents for Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas. Hematol. J. 2003, 4(2): 116-20.
11. Byrne J, Fears TR, Gail MH. et al.: Early menopause in long term survivors of cancer during adolescence. Am.J.Obstet. Gynecol. 1992 Mar, 166(3): 788-93.
12. Schilsky et al.: Long term follow up of ovarian function in women treated with MOPP for Hodgkin disease. Am.J.Med. 1981, 71, 552.
13. Chemaitilly W, Mertens AC.: Acute ovarian failure in the childhood cancer survivor study. Dept. of Pediatrics Memorial Sloan-Kettering Ca Center, J. Clin.Endocr.Metab. 2006, May: 91(5), 1723-8.
14. Dienstbier Z., Skala E, Blomannová E : Čas. Lékařů Českých, 143, 204 č.3.
15. Blumenfeld Z. : Gynaecologic concerns for young women exposed to gonadotoxic chemotherapy. Curr. Opin. Obstet. Gynecol. 2003 Oct: 15(5): 359-70
16. Pereyra Pacheco B, Mendez Ribas JM, Milone G et al. : Use of GnRH analogs for functional protection of the ovary and preservation of fertility during cancer treatment in adolescents. Gynecol. Oncol. 2001 Jun, 81 (3):391-7.
17. Oktay K.: Spontaneous conceptions and live birth after heterotopic ovarian transplantation: is there a germline stem cell connection? Hum. Reprod. 2006 Ju: 21(6): 1345-8. Epub 2006 Feb 3.

Korespondenční adresa:

Fridrichová M.

Ústav radiční onkologie FNB Praha

Budínova 2, 180 00 Praha 8

e-mail: fridrichova.michaela@seznam.cz

tel.: 266 084 261

Došlo / Submitted: 14. 2. 2008

Přijato / Accepted: 12. 5. 2008

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE „uniform requirements“ for biomedical papers.