

Pozdní následky Wilmsova tumoru a jeho léčby u pacientů léčených v letech 1980–2001 na jediném pracovišti

Late Effect of Treatment of Nephroblastoma in Patients Treated in 1980–2001 in a Single Centre

Radvanský J.¹, Slabý K.¹, Radvanská J.², Mališ J.², Eckschalger T.², Šulc J.¹, Šafářová M.¹, Kolský A.³, Procházka M.¹, Gilík J.⁴

¹ Klinika rehabilitace a tělovýchovného lékařství 2. LF UK a FN Motol, Praha

² Klinika dětské hematologie a onkologie 2. LF UK a FN Motol, Praha

³ Klinika dětí a dorostu 3. LF UK, Praha

⁴ Dětské kardiocentrum FN Motol, Praha

Souhrn

Východiska: Cílem studie bylo popsat pozdní následky u pacientů v dlouhodobé remisi (> 5 let od ukončení léčby) nefroblastomu (NFB), diagnostikovaných a léčených na jediném pracovišti v letech 1980–2001. **Soubor pacientů a metody:** Celkem jsme vyšetřili 151 pacientů. Průměrný věk diagnózy $3,7 \pm 2,7$ roku, medián 3,1, rozsah 0,01–17,2 roku. V souboru bylo 55 % žen. Věk v době vyšetření $19,4 \pm 5,8$, medián 19,6, rozsah 7,8–36 let. Antracykliny (ATC) dostávalo 25,9 % souboru. Radioterapii (RT) břicha absolvovalo 34,2 % souboru. **Výsledky:** Průměrná clearance kreatininu souboru byla $1,56 \pm 0,56$ ml/s/1,73m² (medián 1,49 ml/s/1,73m²). Průměrná proteiurie $0,18 \pm 0,30$ g/24 hod/m², medián 0,13 mg/24 hod/m². Tři pacienti měli proteinurii nad 1 g/24 hod při normální glomerulární filtraci a s-albuminu. Pro hypertenzi se léčí 8,6 % pacientů, 6,0 % farmakologicky. Vysokou prevalenci zvýšeného systolického (STK) i diastolického (DTK) tlaku jsme našli u adolescentů. DTK > 90 torr je u 10,2 %, STK > 135 torr u 8,3 %, všichni nad 15 let věku. Echografické vyšetření neodhalilo žádnou patologii, a to ani u pacientů léčených ATC. Celkový cholesterol, HDL, LDL nebo triacylglyceroly má mimo doporučený rozsah ve 2 a více parametrech 28,9 % souboru. Lipoprotein Lp(a) nad 500 mg. l⁻¹ (nad dvojnásobek horní meze normy) má 15,2 % pacientů. Patologicky nízkou zdatnost má 40 % souboru. Skoliózu (SK) mělo z anamnézy diagnostikováno 46 % souboru. Prevalence SK ubývá v podobné dynamice jako frekvence užití RT. Vyšetření plicních funkcí ukázalo mírné zvýšení reziduální kapacity (průměrné Z skóre 1,35). Nalezli jsme pozitivní korelaci mezi vrcholovou spotřebou kyslíku (peak VO₂) a hodnotou inspirační kapacity (p < 0,05). **Závěr:** Na základě zjištěných patologií a publikovaných rizik jsme stanovili schéma sledování pacientů v dlouhodobé remisi NFB, které má zahrnovat kromě klinického a ultrazvukového vyšetření také monitoraci renálních funkcí, krevního tlaku, lipidového profilu, dlouhodobou fyzioterapeutickou péči a režimovou, případně farmakologickou terapii rizikových faktorů kardiovaskulárních onemocnění.

Klíčová slova

nefroblastom – pozdní následky – přeživší pacienti – děti – adolescenti – prevence – sekundární malignita

Práce vznikla za podpory grantu NR 8796-3 IGA MZČR.

This work was supported by the grant No. NR 8796-3 IGA of the Czech Ministry of Health.

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.



doc. MUDr. Jiří Radvanský, CSc.

Klinika rehabilitace a tělovýchovného lékařství 2. LF UK a FN Motol
V úvalu 84

150 00 Praha 5

e-mail: jiri.radvansky@lfmotol.cuni.cz

Obdrženo/Submitted: 14. 12. 2008

Přijato/Accepted: 9. 1. 2009

Summary

Backgrounds: The aim of the study was to describe the late effects in a cohort of patients in long-term remission (> 5 years from end of treatment) diagnosed and treated for nephroblastoma at the single paediatric centre during 1980–2001. **Patients and Methods:** 151 patients were examined for renal function, lipid profile, sonography, echocardiography, exercise capacity and postural status. Age at diagnosis was 3.7 ± 2.7 years, median 3.1, range 0.01–17.2 years. The cohort included 55% of women. Age in the study 19.4 ± 5.8 , median 19.6 years, range 7.8–36 years. Anthracyclines (ATC) were administered to 25.9% of the cohort. Abdominal radiotherapy (RTA) was required in 34.2%. **Results:** Creatinine clearance was on average 1.56 ± 0.56 ml/s/1.73m², (median 1.49 ml/s/1.73m²). Proteinuria was 0.18 ± 0.30 g/24 h/m², median 0.13 mg/24 h/m². Three patients had proteinuria above 1g/24 h with a normal glomerular filtration rate and s-albumin. Hypertension was treated in 8.6% of patients (6% by pharmacotherapy). Increased diastolic blood pressure (DBP) and systolic blood pressure (SBP) was found in adolescents: DBP > 90 Torr was found in 10.2% of patients and SBP > 135 Torr in 8.3%, all of them above the age of 15 years. ECHO did not reveal any pathology even in patients treated by ATC. Plasma cholesterol, LDL, HDL, triglycerides were outside the recommended range in two or more parameters in 28.9% of the cohort. Lipoprotein Lp(a) > 500 mg.l⁻¹ (more than 200% higher than the upper limit) was found in 15.2%. Low peak oxygen consumption (VO_{2 peak}) was found in 40% of the cohort. Scoliosis (Sc) was anamnestically found in 46%. Prevalence of Sc according to the age of treatment has a similar trend as the reduced use of the RTA. Pulmonary function test showed a moderate increase in the functional residual capacity (the average Z-score of 1.35). VO_{2 peak} correlates positively with the inspiratory capacity ($p < 0.05$). **Conclusion:** Based on the found pathologies and known risks, a schedule of late effect prevention and monitoring of patients in long-term NFB remission was established. It should include clinical examination, kidney function and blood pressure monitoring, sonographic and echocardiography examination, long-term physiotherapeutic care and prevention of cardiovascular diseases.

Key words

nephroblastoma – late effects – cancer survivorship – children – adolescents – prevention – second cancer

Východiska

Nefroblastom (NFB) je nejčastější malignitou abdominální oblasti dětského věku a jeden ze čtyř nejčastějších solidních nádorů dětského věku. V posledních dekádách postupně stoupala úspěšnost léčby až na dnešních 80–90%, a to i při vypuštění radioterapie z primárního schématu léčby u více než dvou třetin pacientů. Léčebná strategie byla pomocí multicentrických mezinárodních studií postupně optimalizována se zaměřením na vysoký léčebný úspěch při minimalizaci pozdních následků léčby. Poslední mimo další multicentrické studie dodnes užívaný léčebný protokol vznikl analýzou studie SIOP-9 v roce 2001 [1], a to na základě poznatků předešlých multicentrických studií evropských zemí sdružených v International Society of Pediatric Oncology (SIOP) [2–4] a také na základě výsledků multicentrických studií vzniklých v rámci National Wilms Tumor Study Group (NWTS) v USA [5–8]. V publikacích výsledků těchto studií jsou popsána i východiska pro současnou strategii léčby NFB, která dodnes není zcela identická v Evropě a v USA.

Základní charakteristika současné léčby NFB

Genetická podstata onemocnění je dnes zčásti odhalena, geny vedoucí k onemocnění zároveň regulují normální vývoj urogenitálního traktu. Četnost choroby

je dle písemných záznamů lehce vyšší u žen, asi 10 : 9, bilaterální nádor se vyskytuje u žen častěji v poměru 10 : 6. Medián věku diagnózy je okolo 3 let.

Léčba nefroblastomu byla zpočátku pouze chirurgická – prostá nefrektomie bez jakékoliv konzervativní terapie. S objevem protinádorového účinku rentgenového záření se tato léčebná metoda začala brzy uplatňovat především u pokročilých forem nefroblastomu, což významně zlepšilo léčebné výsledky až na 40% dlouhodobého přežití. Ve 2. polovině 20. století se již začala uplatňovat nově zaváděná cytostatika – vinkristin a aktinomycin D (daktinomycin), zprvu samostatně v monoterapiích, posléze v kombinacích, které prokazovaly významně lepší výsledky než samostatně podávaná cytostatika. Radioterapie byla používána stále, byť jako zdroj byly využívány stále novější a modernější zdroje záření – kobalt, lineární urychlovač. Na konci 60. a začátkem 70. let vznikly dvě velké pracovní skupiny pro studium diagnostiky a léčby nefroblastomu. V USA to byla NWTS a v Evropě SIOP. Výsledky jednotlivých studií těchto seskupení prokázaly, že kromě nefroblastomu se asi u 10% pacientů vyskytují nádory ledvin odlišné od nefroblastomu – non nefroblastomy, které vyžadují zcela odlišné terapeutické přístupy.

Ale také nefroblastomy mají histopatologické formy příznivé a méně příz-

nivé, s odlišnou prognózou a vyžadující různou intenzitu chemoterapie. Dosud paušálně používaná radioterapie se omezila pouze na vysoce rizikové typy nádorů a celkově se dnes používá u asi 15% pacientů s nefroblastomem, což významně snižuje riziko postiradiačních komplikací. Obě nejvýznamnější pracovní skupiny výrazně zkrátily pooperační chemoterapii z počátečních dvou let až na současné velmi krátké trvání, v některých situacích pouze čtyřtýdenní.

Zásadním rozdílem je zařazování definitivní operace – NWTS používá nefrektomii jako iniciální terapii a podle rozsahu onemocnění a histopatologického typu nádoru pokračuje v pooperační léčbě. SIOP řadí nefrektomii až po neoadjuvantní chemoterapii, v jejímž průběhu se nádor významně změní a snižuje se riziko perioperačních komplikací. Celkové léčebné výsledky obou skupin se však neliší. Pro současnou léčbu nefroblastomů všech klinických stadií je typická snaha přesně stratifikovat léčbu podle klinického stadia, histopatologického typu, případně odpovědi na předoperační léčbu. Výsledkem těchto postupů je omezené a přesně indikované použití radioterapie a rezervování intenzivní chemoterapie, včetně antracyklinů, pouze pro prognosticky méně příznivé typy nefroblastomů.

Hodnocení naší sestavy nemocných, léčených a sledovaných v průběhu téměř tří desetiletí, se snaží zhodnotit,

jak se tyto změny v diagnostice a léčbě nefroblastomů odrazilo v dlouhodobých následcích detekovatelných u vyléčených jedinců.

Cíle práce

Cílem práce bylo na relativně homogenní a početné skupině pacientů s NFB, léčených na jediném pracovišti od roku 1980, ukázat prostřednictvím průřezové studie jejich celkový zdravotní stav a optimalizovat systém monitorace a sekundární prevence pozdních následků léčby. Stanovit četnost, rozsah a strukturu pozdních následků (tedy s odstupem větším než 5 let od ukončení léčby): sekundárních malignit, funkčních poruch hybného systému, poruch renálních funkcí, poškození myokardu cytostatickou léčbou a radioterapií, poruch plicních funkcí v závislosti na radioterapii a míře osového poškození hrudního skeletu, výskytu rizikových faktorů civilizačních chorob, změn v krevním obrazu a imunitě. Stanovit detailnější strukturu a vazby těch pozdních následků, které zpravidla nezvyšují mortalitu, ale které zvyšují morbiditu a snižují kvalitu života. Zjistit, nakolik se očekávaná nižší tělesná zdatnost podílí na výskytu rizikových faktorů civilizačních chorob.

(Léčebný úspěch za posledních 25 let bude předmětem samostatné publikace.)

Soubor pacientů a metody

Ze základního souboru 317 pacientů léčených na Klinice dětské onkologie (dnes Klinice dětské hematologie a onkologie) v době od 1. 1. 1980 do 31. 12. 2004 jsme po prověření původní dokumentace pozvali k účasti na průřezové studii všechny pacienty, kteří splnili do června 2008 kritérium 5 let od ukončení léčby NFB a zároveň byli nejméně 5 let v remisi choroby v den vyšetření.

Po schválení etickou komisí jsme oslovili z možných 250 pacientů 247 (tři s neznámým pobytem neosloveni). Účast ve studii přijalo 158, tedy 63,2%, z nichž 7 pacientů nemohlo být vyšetřeno pro akutní infekci bez možnosti dalšího vyšetření.

Charakteristika vyšetřené souboru

Základní údaje o terapii jsou uvedeny v tab. 1.

Tab. 1. Schéma použité léčby a četnost pacientů.

Typ protokolu	Datum použití	Počet léčených pacientů	Délka léčby (měsíce)	Radioterapie*
KDO 86	1980–11/1986	35	104	všichni břicho
KDO 88	12/1986–6/1988	16	52	břicho jen stadium 3, event. 4
SIOP 9	7/1988–12/1993	51	26–52	břicho jen stadium 3, event. 4
SIOP 93	1/1994–7/2001	56	26–32	břicho jen stadium 3, event. 4

*Radioterapie na plicní metastázy nereagující na chemoterapii a na břicho u pacientů s klinickým stadiem 4, kteří by bez přítomnosti plicních metastáz byli zařazeni do klinického stadia 3.

Tab. 2. Charakteristika souboru.

počet pacientů	přijato 158, 7 nevyšetřeno
věk v době stanovení diagnózy	3,7 ± 2,7 roku, medián 3,1 rozsah 0,01–17,2 let
odstup od ukončení léčby	14,6 ± 5,0 roku, medián 15,0 rozsah 5,5–25,8 let
věk v době vyšetření	19,4 ± 5,8 roku, medián 19,6 rozsah 7,8–36 let
zastoupení žen	55 %
pacienti léčení antracykliny	25,9 % (nikdo nepřekročil max. kumulativní dávku)
pacienti záření na břicho	34,2 % (v průměru starší a s vyšším klin. stadiem)
pacienti s relapsem	6 % 3krát plíce, 3krát levá ledvina, 2krát lůžko vpravo, 1krát mozek

Základní charakteristika souboru je uvedena v tab. 2.

Vyšetřovací schéma průřezové studie

- Anamnestická část zaměřena na rizikovou rodinou anamnézu. Zaměřili jsme se na veškeré zdravotní odchylky od normy u pacienta, pohybovou anamnézu, rodinný výskyt malignit a civilizačních chorob v rodinné anamnéze. Pacienti také dostali anonymní dotazník o kvalitě života.
- Klinicko-onkologické vyšetření. Z laboratorních vyšetření krevní obraz, biochemie včetně renálních parametrů, lipidový profil, sérové hladiny imunoglobulinů, zastoupení základních lymfocytárních subpopulací (CD3+, CD4+, CD8+, CD3–CD16+CD56+, CD20+) vyšetřené průtokovou cytometrií v krvi. Klidový krevní tlak jsme hodnotili z nižší hodnoty ze dvou měření na dvou odděleních zjištěných tentýž den. 13 pacientů (8,6%) se v době průřezové studie léčilo pro hypertenzi, z toho 9 (6,0%) farmakologicky, ostatní v době studie měli pouze režimová opatření. Do výsledků jsme započítali i hodnoty těchto 13 pacientů.
- Renální funkce v redukované verzi na základě biochemického vyšetření krve a moči (včetně clearance kreatininu) + sonografického vyšetření ledvin.
- Vyšetření funkčně diagnostické: záťažový test s měřením špičkové spotřeby kyslíku, krevního tlaku (TK) v klidu (jedno ze dvou měření) a při statické a dynamické tělesné zátěži.
- Funkční poruchy hybného systému hodnotil fyzioterapeut v „zaslepeném“ režimu – v době vyšetření neměl informace o rozsahu ani terapii NFB. Pacient nezávisle na vyšetření vyplnil dotazník s podrobnou anamnézou zaměřenou na hybný systém.
- Vyšetření plicních funkcí včetně celotělové pletysmografie.
- Standardní echografické vyšetření srdce (specialista na vrozené srdeční

vady se zkušenostmi z vyšetřování dětí a adolescentů).

h) U dospělých pacientů jsme pro stanovení kvality života použili dotazník SF 36 [10].

Statistické zpracování

Po grafickém ověření přibližné normality naměřených hodnot jsme testovali vztahy dvouvýběrovým t-testem, v případě potřeby Spearmanovou neparametrickou korelací. Pokud není uvedeno jinak, je výsledek signifikancí dvouvýběrového t-testu (daný parametr vs zbytek souboru).

Výsledky

Potenciální rizika vyplývající z anamnézy a jejich vztah k naměřeným parametrům

Riziková rodinná anamnéza

Zaměřili jsme se kromě anamnézy onkologické zvláště na rizika civilizačních chorob (hypertenze, diabetes, iktus, ICHS, smrt z kardiální příčiny před 60. rokem věku u rodičů nebo prarodičů).

60 % souboru má pozitivní rodinnou anamnézu dle výše uvedených kritérií. Tato podskupina se neliší věkem, stadiem onemocnění ani zastoupením pohlaví. Pacienti s rizikovou rodinnou anamnézou jsou méně zdatní ($p < 0,05$), s vyšším diastolickým klidovým krevním tlakem ($p < 0,05$) a vyšší urikemií ($p < 0,05$).

Riziková onkologická anamnéza

Malignitu před 60. rokem věku u sourozence, rodiče či prarodiče udávalo pouze 7,6 % pacientů, což je pravděpodobně podhodnocený údaj. V souboru jsou pouze 2 pacienti s dvojí malignitou (1krát neuroblastom, 1krát povrchově se šířící melanom) a jediná malignita u sourozence – neuroblastom u údajně jednovaječného dvojčete.

Kouření připustilo 13 % pacientů. Jsou to ti starší s nižším stadiem choroby. Veškeré rozdíly jsou ovlivněny věkem, takže při takto malém počtu přiznaných kuřáků nelze zjistit vztah mezi kuřáctvím a měřenými parametry.

Funkce ledvin

Přes radikální snižování radioterapie, optimalizaci chemoterapie a snahu

o šetrnější chirurgickou léčbu musíme dlouhodobě sledovat a minimalizovat pozdní následky také u početné skupiny pacientů léčených dřívějšími postupy. Ty mohou znamenat riziko i v dlouhém odstupu od léčby. V důsledku nefrektomie solitární ledvina reaguje kompenzatorní hypertrofií a chronickou hyperfiltrací. K tomu je nutno vzít do úvahy možné postižení renálních tkání komplexní onkologickou léčbou. Z výše uvedených důvodů pacienti s NFB vyžadují dlouhodobou observaci renálních funkcí.

V našem souboru jsme v chorobopisu žádného pacienta nezaznamenali renální funkce v době ukončení léčby mimo rámec fyziologických hodnot. U všech 151 pacientů byla v průřezové studii vyšetřena glomerulární filtrace. K hodnocení jsme použili redukovanou clearance kreatininu s nočním sběrem moči za 12 hod (přepočteno na 24 hod) a výpočtem formulemi dle Schwartz a u dospělých dle Cockcrofta a Gaulta. Průměrná clearance kreatininu souboru byla $1,56 \pm 0,56$ ml/s/1,73 m² (medián 1,49 ml/s/1,73 m²). Adjustovaná glomerulární filtrace byla $1,64 \pm 0,22$ ml/s (medián 1,65 ml/s). Dále byla u 143 pacientů glomerulární filtrace vypočtena z hodnoty cystatinu C podle vzorce dle Grubbeho. Průměrná hodnota glomerulární filtrace touto metodou byla $2,15 \pm 0,76$ ml/s. Tuto vyšší hodnotu si nedovedeme vysvětlit.

Proteinurie byla hodnocena kvantitativním 12hodinovým nočním sběrem (přepočteno na 24 hod). Průměrná proteinurie byla získána u 131 pacientů a činila $0,30 \pm 0,49$ g/24 hod, což odpovídá $0,18 \pm 0,30$ g/24 hod/m². Medián byl 0,22 mg/24 hod, resp. 0,13 mg/24 hod/m². Tři pacienti měli proteinurii větší než 1g/24 hod (1,29g, 2,62g a 4,84g). Věk těchto pacientů byl 14,2–20,4 roku. Všichni měli fyziologické hodnoty glomerulární filtrace (1,06–1,28 ml/s) a s-albuminu (36,4–46,1 g/l). Nejednalo se tudíž o nefrotickou proteinurii. V celém souboru byla nejnižší hodnota s-albuminu 36,3 g/l (rozmezí normálních hodnot je 35–53 g/l pro obě pohlaví). Tito pacienti jsou sledováni, ale renální biopsii neabsolvovali.

Tabulární funkce jsme hodnotili pomocí N-acetyl-beta-D-glukosaminidázy (NAG) a pomocí alfa-1-mikroglo-

bulinu. Průměrná hodnota NAG byla $2,11 \pm 2,12$ μ kat/mol/kr (norma naší laboratoře je 0–1,5 μ kat/mol/kr), medián byl 1,29 μ kat/mol/kr, celkem bylo vyšetřeno 120 pacientů. U 25 % pacientů jsme zjistili zvýšenou hodnotu NAG. Průměrná hodnota alfa-1-mikroglobulinu byla $43,65 \pm 30,27$ mg/l, medián byl 12,39 mg/l. U 20,1 % pacientů byly zjištěny hodnoty vyšší než hranice normy.

Krevní tlak

- Průměrná hodnota systolického tlaku v celém souboru byla $118,6 \pm 3,4$ torr. Medián 120 torr, rozsah 90–170 torr. STK nad 135 torr má 8,3 % souboru, nikdo z nich nebyl mladší 15 let.

- Průměrná hodnota diastolického krevního tlaku byla $72,6 \pm 10,49$ torr, medián 70 torr, rozsah 50–100 torr.

- DTK tlak 90 torr a výše má 10,2 % souboru, nikdo z nich nebyl mladší 15 let.

Vyšší prevalenci zvýšeného krevního tlaku jsme našli zejména u adolescentní části vyšetřovaného souboru. Prevalence hypertenze adolescentní podskupiny viz tab. 3.

Krevní tlak v tělesné zátěži

Podle písemnictví je zvýšený vzestup tlaku v zátěži pouze rizikem budoucí hypertenze.

Nadměrný vzestup krevního tlaku v zátěži mělo 38 % pacientů, bez rozdílu v zastoupení mužů a žen. Podskupina s hypertonickou reakcí je významně starší – 21,4 proti 17,8 roku ($p < 0,001$), liší se signifikantně nižší glomerulární filtrací ($p < 0,01$). Proti skupině s normálním vzestupem TK mají signifikantně vyšší BMI ($p < 0,05$) vyjádřen v SD skóre náležitých věkových hodnot. Jsou také signifikantně méně zdatní (i při vyjádření v SD skóre náležitých věkových hodnot, $p < 0,01$). S hodnotami maximálního zátěžového krevního tlaku nad mediánem souboru je více mužů ($p < 0,001$), proto jsme vztah k ostatním parametrům sledovali u obou pohlaví odděleně. Skupina mužů se zátěžovým tlakem nad hodnotou mediánu je signifikantně těžší ($p < 0,001$) a vyšší ($p < 0,01$), ale nikoliv s odlišným BMI. Má signifikantně vyšší ejekční frakci – $0,66 \pm 0,06$ vs $0,61 \pm 0,048$ ($p < 0,01$), vyšší klidový systolický i diastolický krevní tlak, neliší se zdatností od pacientů s nižším

krevním tlakem (hodnoty peak VO_2 jsou téměř identické). Ženy s maximálním tlakem nad mediánem jsou v průměru o 4 roky starší proti ženám, jejichž zátěžový tlak nedosáhl mediánu (21 vs 16,9 roku, $p < 0,001$). Mediány tlakových zátěžových hodnot mužů a žen se značně liší (180 torr ženy, 210 muži). Ženy s vyšším systolickým tlakem v zátěži jsou signifikantně méně zdatné proti ostatním ženám souboru: vyjádřeno v SD skóre špičkové spotřeby kyslíku $-0,9 \pm 1,3$ vs $-0,29 \pm 1,1$ SD ($p < 0,05$).

Riziková podskupina pacientů léčených antracyklinovým cytostatikem (doxorubicinem nebo epirubicinem)

Jsou to pacienti s vyšším klinickým stadiem choroby anebo po prodělaném relapsu. Neliší se od zbytku souboru věkem v době kontroly, datem diagnózy ani zastoupením mužů a žen. V podskupině, ba ani v celém souboru není ani jeden pacient s kardiomyopatií. Přesto nám údaj o terapii antracykliny rozděluje řadu let od ukončení léčby soubor na podskupiny s klinicky potenciálně důležitými parametry:

Liší se vyšším cholesterolem $5,03 \pm 1,1$ vs $4,5 \pm 0,9$ ($p < 0,01$) i LDL $2,98 \pm 1,05$ vs $2,65 \pm 0,86$ ($p < 0,05$). Mají proti zbytku souboru zřetelně horší ($p < 0,001$), avšak ne jasně klinicky patologickou tubulární funkci ledvin (K-NAG/U-Kreatinin $1,97 \pm 2,07$ vs $1,7 \pm 0,89$), vyšší krevní hladinu urey $5,1 \pm 1,21$ vs $4,7 \pm 1,12$ ($p < 0,05$), mají nižší plazmatický albumin ($p < 0,05$) a vyšší proteinurii ($p < 0,01$), obdobně i při přepočtu na povrch těla. Tito pacienti mají i vyšší IgM ($p < 0,01$). Mají menší BMI ($p < 0,01$), ale neliší se v procentuálním zastoupení nadváhy či obezity ve skupině.

Antracyklinové cytostatikum se ukazuje u této diagnózy rovněž jako marker vyššího rizika poruchy hybného systému při vyšetření fyzioterapeutem (viz hybný systém).

Echokardiografické vyšetření

U pacientů v dlouhodobé remisi Wilmsova tumoru má toto vyšetření význam jak k vyloučení antracyklinové kardiomyopatie, tak k vyloučení možného poškození levé komory hypertenzí. Echo-

kardiografické vyšetření bylo provedeno u všech 151 pacientů přístrojem GE Vingmed, System 5, Horten, Norway. U 148 pacientů byla zcela normální anatomie srdce, u tří pacientů byl nález méně významné vrozené srdeční vady (bikuspidální aortální chlopeč s nevýznamnou aortální stenózou a insuficiencí, jemná bikuspidální aortální chlopeč u druhého a perzistující levostranná horní dutá žíla do koronárního sinu u třetího pacienta). Jedna pacientka měla nevýznamný perikardiální výpotek. Systolická funkce levé komory byla měřena v dlouhé ose srdeční M způsobem pomocí frakčního zkrácení levé komory (SF). U všech pacientů bylo SF v hodnotách nad 0,27 (medián 0,34, dolní hranice normy je 0,25). V mezích normy [11] byly i tloušťky volné stěny levé komory a mezikomorové přepážky, měřené na konci diastoly.

Diastolická funkce levé komory byla posouzena u 55 pacientů. V apikální čtyřdutinové projekci byla pulzní dopplerovskou echokardiografií hodnocena rychlost průtoku mitrální chlopní ve fázi časného plnění (vlna E) a po síňovém stahu (vlna A). Decelerační čas vlny E se pohyboval v rozmezí 120–180 ms a poměr E/A byl 1 až 3. Izovolumický relaxační čas (IVRT) byl měřen při simultánním záznamu transmitrálního průtoku a toku ve výtokovém traktu levé komory a u žádného pacienta nepřesáhl 100 ms. Naměřené hodnoty pro diastolickou funkci levé komory se pohybovaly v normálních rozmezích pro daný věk [12–14].

Analýzou klinických údajů jsme našli u podskupiny 9 pacientů s relapsem (z toho dva se dvěma relapsy) při průřezovém vyšetření signifikantně menší ejekční frakci ($0,588 \pm 0,024$ vs $0,642 \pm 0,058$, $p < 0,05$) i frakční zkrácení levé komory ($0,318 \pm 0,022$ vs $0,346 \pm 0,0407$, $p < 0,05$).

Rozdíly v ejekční frakci ani frakčním zkrácení jsme však nenalezli u podskupiny léčené antracyklinovým, potenciálně kardiotoxickým cytostatikem (25,9% pacientů).

Zvýšené kardiovaskulární riziko dané vyšší incidencí arteriální hypertenze v klidu a/nebo v zátěži se neprojevilo na rozdílné systolické funkci levé ko-

mory u hypertenzních a normotenzních pacientů.

Parametry s možným vlivem na vyšší riziko kardiovaskulárních chorob

Vztah BMI jako markeru nadváhy a ostatních naměřených hodnot

Do kategorie podváhy spadá 8,6% souboru, do rozsahu normálních hodnot 74,3% souboru, 8,5% souboru spadá do kategorie nadváhy a 8,6% je v kategorii obezita.

Rozdělením souboru na podskupinu BMI podváha či normální hodnota vs nadváha či obezita jsme zjistili u podskupiny s nadměrným BMI signifikantní rozdíly uváděné klasicky pro riziko metabolického syndromu.

Pro podskupinu s nadváhou či obezitou platí:

Pacienti s nadváhou byli v průměru o 2 roky starší ($18,9 \pm 5,7$ vs $21,3 \pm 5,9$ roku, $p < 0,05$), neliší se ve věku manifestace onemocnění.

Neliší se od zbytku souboru v zastoupení mužů a žen (s trendem pro větší zastoupení mužů v obézní skupině a žen s podváhou).

Přišli do průřezové studie ve větším odstupu od léčby ($p < 0,05$).

Mají vyšší glykemii až do patologických hodnot: při limitu do $5,83 \text{ mmol.l}^{-1}$ má zvýšenou glykemii třetina z obézní skupiny a pouze 5,2% z podskupiny s nízkým či normálním BMI. Výsledky podskupin jsou $6,9 \pm 3,45$ vs $4,9 \pm 0,62 \text{ mmol.l}^{-1}$ ($p < 0,001$). Extrémní, údajně lačné glykemie byly $19,3$ a $14,8 \text{ mmol.l}^{-1}$, obě pacientky jsou léčené diabetičky.

Triacylglycerol signifikantně vyšší: $1,5 \pm 1,1 \text{ mmol.l}^{-1}$ proti $0,95 \pm 0,48$, $p < 0,001$.

HDL je signifikantně nižší ($1,26$ vs $1,5$, $p < 0,01$).

Homocystein je signifikantně vyšší ($p < 0,05$).

Vyšší systolický krevní tlak v klidu: 131 ± 16 vs $123 \pm 15 \text{ torr}$, $p < 0,05$.

Vyšší diastolický krevní tlak v klidu: $84,7 \pm 10,0$ vs $79,7 \pm 11 \text{ torr}$, $p < 0,05$.

Vyšší systolický krevní tlak na střední intenzitě zátěže – $1,5 \text{ W.kg}^{-1}$ hmotnosti – v průměru o více než 22 torr ($188,3 \pm 23,7$ vs 166 ± 21 , $p < 0,001$).

Vyšší systolický krevní tlak v maximální zátěži: $202,9 \pm 23$ vs $186,3 \pm 25 \text{ torr}$,

$p < 0,01$, a to i při nižší zdatnosti, a tedy nižším maximálním výkonu.

Mají menší maximální aerobní kapacitu (peak VO_2 – řada pacientů ukončila zátěž před dosažením metabolických kritérií pro VO_{2max}). Vyjádřeno v SD skóre referenčních hodnot pro daný věk a pohlaví: $-1,67 \pm 1,7$ vs $-0,62 \pm 1,3$ SD normy.

Lipidový profil

Lipidový profil (cholesterol, HDL, LDL triacylglyceroly) má mimo doporučený rozsah ve dvou a více parametrech 28,9 % souboru (+ další 2 % mají izolovaně zvýšený lipoprotein Lp(a)). Podskupina s lipidovým profilem mimo doporučené meze hodnot má signifikantně nižší na věk normovanou aerobní kapacitu a v průměru vyšší klinické stadium choroby.

Lp(a)

Lp(a) je bílkovina komplexní funkce, jejíž vysoká hladina je považována za samostatný rizikový faktor ICHS a má vztah k endoteliální dysfunkci. Referenční hodnota je stanovena až od 15 let, Lp(a) nemá překročit 250 mg.l^{-1} . Průměr celého souboru je ale velmi blízko této hranici: $244 \pm 315,9$, medián 100,6, rozsah 9–1 800 mg.l^{-1} . Rozdělení souboru na pacienty s Lp(a) nad 250 mg.l^{-1} vs do 250 mg.l^{-1} (bez ohledu na věk) ukazuje, že 32,5 % skupiny má Lp(a) nad 250 mg.l^{-1} , (15,2 % má Lp(a) dokonce nad 500 mg.l^{-1}). Toto rozdělení (obdobně jako nad a pod hodnotu mediánu) ukazuje na vztah Lp(a) a lačné hyperglykemie a na vztah Lp(a) a nadváhy. Při dělení nad a pod medián se ukazuje i vztah k diastolickému krevnímu tlaku v klidu a k tělesné zdatnosti (u zdatnosti vyjádřené jak maximálními wattly na kilogram hmotnosti, tak peak VO_2). Spearmanova neparametrická pořadová korelace ale není signifikantní pro Lp(a) a normovanou zdatnost na věk a pohlaví. Vysvětlujeme si to tím, že pacienti s hodnotou Lp(a) okolo mediánu, tedy s hraničními hodnotami, zahrnují jak zdatné, tak nezdatné pacienty.

Tělesná zdatnost

Špičková spotřeba kyslíku peak VO_2

Pokud započítáme i pacienty, kteří jasně nedosáhli metabolického maxima (většinou pravděpodobně kvůli nízké moti-

vaci k zátěži), pak 40 % souboru má patologicky nízkou zdatnost. Ve skupině pod mediánem souboru je signifikantně více žen ($p < 0,001$), udávají častěji bolest zad ($p < 0,05$) a cephalu ($p < 0,05$), mají vyšší krevní koncentraci cholesterolu ($p < 0,05$), LDL ($p < 0,05$), triacylglycerolu ($p < 0,01$), častější hypertonickou reakci na zátěž ($p < 0,05$), méně hodin sportu týdně ($p < 0,001$), menší energetický výdej určený z pohybového dotazníku ($p < 0,001$).

Vyjádřeno v Z skóre je průměr skupiny $-1,5 \pm 1,4$ směrodatné odchylky pod populačním průměrem zdravých vrstevníků, medián $-1,7$ SD pod populačním průměrem, rozsah -5 až $+2,6$ SD normy. Pokud vezmeme za kritérium $25 \text{ ml.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ špičkové spotřeby kyslíku jako hodnotu dostatečnou pro značnou část rekreačních pohybových aktivit i profesí s malou fyzickou námahou, pak jsou zdatnostně těžce limitována pouze 4 % souboru za předpokladu, že si svou současnou zdatnost udrží (a v opačném extrému má okolo 5 % souboru tělesnou zdatnost dostatečnou pro závodní sport s vytrvalostní složkou).

Hybný systém

Pacienti v dlouhodobé remisi Wilmsova tumoru udávají při obdobných funkčních poruchách hybného systému méně subjektivních obtíží než osoby s negativní osobní anamnézou. Vzhledem k transperitoneálnímu přístupu při nefrektomii je u naprosté většiny pacientů patrna široká, stranově asymetrická jizva, která vykazuje různou elasticitu.

46 % souboru mělo diagnostikovanou skoliózu. Většina souboru má skoliotické držení s vazbou na další funkční poruchy hybného systému. Zatímco opakované bolesti v zádech udává 36 % souboru, pacienti se skoliózou udávají bolesti v zádech v 53 %. Skoliotici jsou proti zbytku souboru signifikantně starší ($p < 0,001$), odstup od léčby je statisticky méně významný ($p < 0,01$). Měli častěji zářené břicho ($p < 0,05$), ale rozdíl v klinickém stadiu je statisticky nevýznamný. Statisticky významných rozdílů plicních funkcí jsme pro rozdělení celého souboru podle jediného klíče našli minimum. Skolióza nemá vliv na maximální aerobní kapacitu, ani nemá vztah k nadváze či obezitě, ani k pohlaví.

Při samostatném hodnocení u mužů a u žen pro vztah skoliózy s parametry zářezového vyšetření a vyšetření funkce plic jsme u žen našli vztah mezi skoliózou a řadou parametrů zářezového vyšetření. Ženy se skoliózou (38 % z žen souboru) se od ostatních žen souboru neliší věkem diagnózy, stadiem, odstupem od léčby ani klinickým stadiem. Polovina jich byla zářená na břicho (bez skoliózy jen 22 %, $p < 0,01$). Odlišují se signifikantně i v některých datech plicních funkcí. Neliší se zdatností, skoliotičky mají častěji hypertonickou reakci v lehké a střední zátěži, ale ne v maximu. Potvrdil se předpoklad, že prevalence skoliózy má vztah k radioterapii břicha. Pomocí logistické regrese jsme také provedli odhad relativního rizika pro vznik skoliózy.

Zjistili jsme, že odds rate (míra rizika) skoliózy roste po ozáření břicha 1,67krát; pokud měl pacient současně radioterapii břicha a bral antracyklinové cytostatikum, zvyšuje se riziko ještě 1,57krát.

Častější výskyt skoliózy u pacientů s RT břicha je v souboru jasně patrný. V celém souboru u pacientů s RT břicha je 70,8 % s diagnostikovanou skoliózou proti 33 % skolióz u pacientů bez RT břicha ($p < 0,001$).

V tab. 3 a grafu 1 uvádíme pokles frekvence prováděné RT břicha a současně pokles frekvence skolióz u pacientů rozdělených do kategorií podle roku stanovení diagnózy nefroblastomu.

Je jisté, že pokles diagnostikovaných skolióz u pacientů s diagnózou onemocnění v poslední dekádě je způsoben tím, že pacienti s pozdějším rokem stanovení diagnózy přicházejí k průřezové studii v nižším věku. Pro oddělení vlivu kalendářního roku onemocnění a věku, kdy přichází pacient k vyšetření, jsme provedli následující výběr:

Byla vybrána podskupina pacientů s věkem v době kontroly v rozmezí 17–25 let. Interval byl stanoven tak, aby zahrnul alespoň několik pacientů z každé kategorie podle kalendářního roku diagnózy (rok dg). Výběr zahrnuje 64 pacientů (tab. 4).

Ve výběru je u pacientů s diagnostikovanou skoliózou RT břicha 85,7 % proti pacientům bez RT břicha, kde je 32,6 % pacientů se skoliózou ($p < 0,001$).

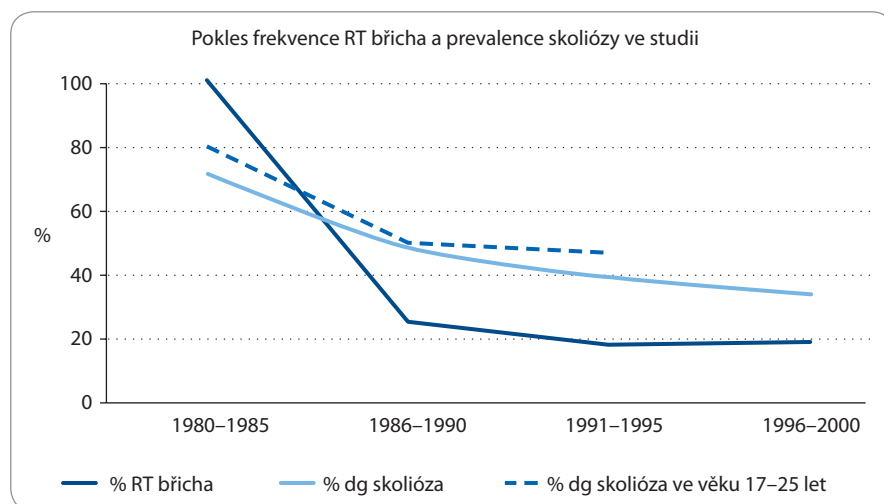
Data naznačují, že pokles prevalence skoliózy souvisí velmi těsně s poklesem užití radioterapie.

Tab. 3. Dnešní percentuální zastoupení prevalence skoliózy u pacientů rozdělených podle data manifestace nefroblastomu v jednotlivých obdobích.

Rok manifestace	% RT břicha	% dg skolióza	N
1980–1985	100	71,4	21
1986–1990	25,5	48,9	45
1991–1995	18,2	39,5	38
1996–2001	18,92	34,3	35

Tab. 4. Pokles frekvence skoliózy ve věku 17–25 let. 0 % skolióz ve věku 17–25 let u pacientů s rokem dg 1996–2001 není validní hodnota, protože pouze 2 pacienti z této kategorie dosáhli v době kontroly 17 let.

Rok Dg	% dg skolióz ve věku 17–25 let	N
1980–1985	80	5
1986–1990	50	42
1991–1995	46,7	15
1996–2001	0	2


Graf 1. Redukce radioterapie a snížení četnosti skoliózy.

Také míra opakovaných bolestí zad je udávána podstatně častěji u podskupiny pacientů s delším odstupem od konce poslední léčby – rozdělíme-li soubor na poloviny dle odstupu od léčby, pacienti s kratším odstupem (5–15 let) udávají bolesti v zádech ve 20%, pacienti s odstupem 15,1–25,8 roku od léčby je udávají v 53% ($p < 0,001$).

Plicní funkce

Byly vyšetřeny dynamické (FEV₁, FVC, FEV₁/FVC) statické plicní objemy: in-

spirační kapacita (inspiratory capacity – IC), funkční reziduální kapacita (functional residual capacity – FRC), reziduální objem (residual volume – RV), celková plicní kapacita (total lung capacity – TLC) a jejich vzájemné poměry (RV/TLC a FRC/TLC). Dále byla testována průchodnost dýchacích cest (za použití celotělového pletysmografu a maximálních křivek průtok-objem). Změřili jsme následující parametry: vrcholová výdechová rychlost (peak expiratory flow – PEF) a maximální výdechová rychlost na

úrovni 50% a 25% FVC, tj. FEF₅₀ a FEF₂₅. Rovněž jsme se zaměřili na specifickou konduktanci dýchacích cest (SG_{tot}). Byl použit celotělový pletysmograf Master-Screen, Jaeger VIASYS. Vyšetření funkce plic bylo provedeno podle standardního protokolu (ERS/ATS Task Force 2002). Použili jsme referenční hodnoty dle Zapletal. Pro porovnání naměřených a referenčních hodnot jsme hodnoty vyjádřili v Z skóre referenčních hodnot.

Celková plicní kapacita (TLC), dynamické plicní objemy (FEV₁, FVC a FEV₁/FVC) dosahovaly normálních hodnot, které se v Z skóre v průměru nelišily od běžné populace. Podobně nebyly nalezeny alterace vrcholové a maximálních výdechových rychlostí (PEF, FEF₅₀ a FEF₂₅). Hodnota funkční reziduální kapacity (FRC) byla zvýšena (Z skóre 1,349, $p < 0,0001$). Byla prokázána pozitivní korelace mezi vrcholovou spotřebou kyslíku (peak VO₂) a hodnotou inspirační kapacity IC ($r = 0,195$, $p < 0,05$).

V dlouhém odstupu po léčbě byly nalezeny fyziologické hodnoty velikosti plic a průchodnosti dýchacích cest. Přes nález mírných funkčních abnormalit představují celkové výsledky našich pacientů klinicky příznivý výsledek léčby.

Imunita a krevní obraz

Změny sledovaných parametrů krevního obrazu a imunity u vyléčených z NFB uvádí tab. 5. Snížení hladin imunoglobulinů, leukocytů, lymfocytů, granulocytů, podílu celkových T-lymfocytů a CD4+ lymfocytů nebyly časté a snížení NK buněk jsme nenalezli u žádného vyléčeného. Nejčastějšími změnami bylo snížené zastoupení CD8+ lymfocytů, zvýšené zastoupení NK buněk a B lymfocytů a snížení hemoglobinu. Při sledování změn sledovaných parametrů ve vztahu k průběhu prodělaného onemocnění jsme našli statisticky významně častěji snížené zastoupení CD4+ lymfocytů u vyléčených z relapsu a nižší hladiny IgA u pacientů po radioterapii [9].

Kvalita života

Dotazník SF 36 jsme odeslali všem pacientům nad 18 let, 2 se nepodařilo doručit. Z 80 pacientů dotazník vyplnilo 44 pacientů (55% dotázaných).

Tab. 5. Změny sledovaných parametrů krevního obrazu a imunity u pacientů v dlouhodobé remisi nefroblastomu.

	Prům.	S.D.	% sníž.	% zvýš.
leukocyty × 10 ⁹ /l	6,50	1,58	3,28	2,46
lymfocyty × 10 ⁹ /l	2,07	0,6	1,74	1,74
granulocyty × 10 ⁹ /l	3,72	1,27	10,43	2,46
hemoglobin g/dl	14,4	1,31	41,74	0
CD3	67,14	8,36	9,84	2,46
CD3-CD16+CD56+	11,20	6,71	0	38,52
CD4	39,29	7,44	3,28	1,64
CD8	25,63	5,63	15,57	0
CD20	13,78	4,36	0,82	38,52
CD4/CD8	1,63	0,55	4,92	2,46
IgG	11,45	2,22	1,01	3,03
IgA	1,83	0,72	4,04	3,03
IgM	1,08	0,47	4,92	4,92

Ze všech sekcí týkajících se 8 dimenzí (fyzická činnost, omezení pro fyzické problémy, omezení pro emoční problémy, sociální funkce, duševní zdraví, vitalita, tělesná bolest, celkové zdraví) jsme po vyhodnocení standardizovaným nástrojem zjistili odchylku od normy v jediné kategorii: tělesná bolest (Z skóre 0,707 ± 0,955). Kvalita života našich pacientů ve všech dimenzích kromě bolesti se neliší od normy. Dimenze kvality života „bolest“ vychází u našich pacientů v kvalitě signifikantně vyšší (p < 0,001) ve srovnání s evropskými normami zdravé populace [10] na základě otázek „Jaké bolesti jste měl(a) během posledních 4 týdnů?“ a „Jak moc Vám tato bolest bránila v práci?“. Zda mají pacienti zvýšený práh bolesti, zkušenost s opakovanou větší bolestí, takže čtyřtýdenní interval je příliš krátký, nebo zda jde o výběrovou chybu, nelze určit.

Diskuze

Očekávané pozdní následky

Z pozdních následků (PN) jsme na základě literárních údajů očekávali především tyto:

Skolióza

U 31 pacientů léčených o dekádu dříve (1971–1984) v Pensylvánii se vyvinula u 10% skolióza nad 20° vyžadující ortopedickou intervenci [15].

Hypertenze

Ze 30 pacientů léčených o generaci dříve a průřezově vyšetřených v roce 1990 měla šestina z nich klidovou hypertenzi. Ve skupině byl zachycen pouze minimální nález zhoršené renální funkce – nejčastěji lehce vyšší albuminová exkrece [16].

Porovnání naměřených hodnot krevního tlaku ze vzorku 1 528 pacientů v dlouhodobé remisi NFB multicentrické studie z USA (National Wilms Tumor Study Group) s populačními normami svědčí o jiné distribuci hodnot TK s posunem k vyšším hodnotám hlavně u mladších pacientů [17].

Sekundární malignity

Pro pacienty léčené v rámci SIOP v letech 1971–1987 je standardizované riziko sekundární malignity proti celé populaci stejného věku 4,15násobné [18].

Byl prokázán vyšší výskyt PN u podskupiny s vyšším rizikem (radioterapie [19,20], použití antracyklinových cytostatik, vyšší klinické stadium choroby). V případě relapsu či vyšších klinických stadií byly používány kombinace chemoterapie, kde k daktinomycinu bylo přidáno i antracyklinové cytostatikum (doxorubicin, epirubicin). Tito pacienti mají zvýšený výskyt kardiomyopatií a chronického selhání srdečního, s incidencí 1,2% za dvě dekády od léčby [21].

Relativně vysoká četnost PN

U 42 pacientů průřezové studie, léčených pro NFB v období 1968–1994 a s odstupem od léčby nad 5 let, našli autoři pozdní následky u dvou třetin z nich [22].

Sledování incidence pozdních následků NFB a jejich vývoj v čase byly součástí práce Oeffingera et al [22]. Četnost pacientů s NFB s klinicky významnými pozdními následky onemocnění a jeho léčby udávají na 9–13% na základě čtyř klinických studií.

Proti očekávání a světové literatuře jsme našli naše pacienty s relativně méně závažnými zdravotními problémy. Střední odstup od léčby je ještě pod 2 dekády, čímž lze zřejmě vysvětlit nulový výskyt kardiomyopatie, srdečního selhání a sekundárních malignit (když nepočítáme plošně se šířící maligní melanom jako sekundární malignitu). Horší systolická funkce levé komory u podskupiny pacientů s relapsem ale naznačuje trend většího rizika pro pacienty s nutnou intenzivnější a delší léčbou.

Hybný systém

Data z vyšetření hybného systému potvrdila očekávané zhoršení funkční kompenzace s odstupem od ukončení léčby. Těžké poruchy hybného systému jsme našli v počtu podstatně nižším než udávaných 10% pacientů, kteří museli podstoupit ortopedickou operaci [15]. Zřejmě také díky tradici rehabilitace a pobytu pacientů v lázních – rehabilitací někdy v životě prošlo 55,1% pacientů, pobyt v lázních absolvovalo 33% našich pacientů – je četnost nutných ortopedických operací na rozdíl od výše citované práce [15] nulová. Jde ovšem o data pacientů léčených o generaci dříve než náš soubor, a tedy léčených radioterapií jinými přístroji a technikami. Zkoumaný soubor je funkčními poruchami hybného systému velmi blízký pacientům přicházejícím s vertebrogenními algickými symptomy. Při zkoumání pozdních následků na pohybovém aparátu můžeme popsat odchylky od normy ve dvou skupinách:

a) Znaky, které jsou **charakteristické** pro pacienta s touto diagnózou a léčbou.

Podstatnou roli hraje typicky široká **jizva** charakteristického tvaru po unila-

Tab. 6. Klidový krevní tlak adolescentní podskupiny souboru v porovnání s hodnotami belgických adolescentů.

	Prevalence systolické hypertenze chlapci	Prevalence diastolické hypertenze chlapci	Prevalence systolické hypertenze dívky	Prevalence diastolické hypertenze dívky
zdraví Belgičané	4/80 = 5 %	1/80 = 1 %	2/120 = 2 %	6/120 = 5 %
Wilms ČR	5/21 = 24 %	8/21 = 38 %	6/36 = 17 %	6/36 = 17 %
Fischerův test	p = 0,018	p = 0,00001	p = 0,002	p = 0,032

terální nefrektomii. Tah jizvy může významně ovlivnit jak fungování vlastních břišních svalů, tak přeneseně i svalové smyčky, které se na trupu, resp. v oblasti břicha nacházejí. Jizva může být patogenetickým faktorem mnoho let [24,25].

U pacientů sledovaného souboru vysvětlujeme postupnou progresi nálezů s věkem zejména dlouhodobým působením asymetrických podmínek pro posturální funkci bránice, zajišťující tvorbu nitrobřišního tlaku, který je podstatou pro zajištění ventrální stabilizace v dolní oblasti bederní páteře [26,27].

b) Znaky, které jsou **uniformní** odpovědí u pacientů s rozličnými diagnózami jako výraz insuficience těchto svalů, které vytvářejí ventrální stabilizaci páteře, ve vývoji dozrávají jako poslední a jsou nejfragilnější.

Kardiovaskulární riziko pacientů v dlouhodobé remisi nefroblastomu: nakolik je zvýšené proti běžné populaci

Hodnocení je obtížné, protože měřený soubor se skládá jak z dětské, tak z adolescentní i dospělé populace. V literatuře jsme nenalezli žádnou práci zabývající se kardiovaskulárními parametry populace v dlouhodobé remisi NFB v tak širokém věkovém spektru. Příčinou mohou být i různé přístupy v metodice sledování pozdních následků v dětství vzniklých onkologických onemocnění [28].

Krevní tlak

Krevní tlak má důvod být vyšší už proto, že s výjimkou 6 pacientů s bilaterálním zákrokem a 5 pacientů s pouze parciální resekci jedné ledviny žijí ostatní pacienti s jedinou chirurgicky intaktní ledvinou. Z toho vyplývají důsledky:

Tab. 7. Prevalence hypertenze dospělých pacientů našeho souboru ve srovnání s maďarskými studenty.

	muži	ženy
zdraví maďarští studenti	15/78 = 19 %	6/186 = 3 %
pacienti v dlouhodobé remisi Wilmsova tumoru	7/22 = 32 %	7/33 = 21 %
Fischerův test	ns	p = 0,0008

ns – statisticky nesignifikantní výsledek

- Přinejmenším část vzestupu krevního tlaku je dle literárních údajů důsledkem funkce jediné ledviny – nefrektomie u dárců ledviny má za následek vzestup systolického krevního tlaku v průměru o 2,4 torru a vzestup diastolického krevního tlaku v průměru o 3,1 torru [29]. Protože pro českou dětskou a adolescentní populaci nejsou k dispozici normovaná data pro prevalenci a diagnostiku hypertenze je založena na amerických normách [30,31], použili jsme k porovnání recentní publikaci belgických autorů [32], která navíc obsahuje i prevalenční data o hypercholesterolemii.

V článku je publikovaná prevalence hypertenze belgické adolescentní populace (80 chlapců a 120 děvčat). Pro adolescentní podmnožinu našeho souboru uvádíme prevalenci hypertenze za **stejných kritérií** v tab. 6.

Nejmarkantnější rozdíl je v *prevalenci diastolické hypertenze* pacientů v dlouhodobé remisi Wilmsova tumoru proti zdravým adolescentním chlapcům.

Se stejným zdrojem jsme porovnali i prevalenci hypercholesterolemie, která pro limit 5,2 mmol.l⁻¹ není signifikantně odlišná. Při testování dvouvýběrovým t-testem ale *hodnoty průměrného chole-*

sterolu 4,86 ± 1,34 *adolescentek* našeho souboru proti belgickým adolescentkám s cholesterolem 4,5 ± 0,7 mmol.l⁻¹ již signifikantně vyšší jsou (p < 0,05).

Srovnání prevalence faktorů zvyšujících kardiovaskulární riziko u dospělé části měřeného souboru s běžnou populací

Jako referenční hodnoty jsme použili práci zaměřenou na populaci maďarských vysokoškoláků [33].

Pro věk 16–27 let jsme srovnali výskyt hypertenze stejnými kritérii jako autoři citované práce.

Pro testování jsme použili Fischerův test. Srovnání je v tab. 7. Vyplývá z ní signifikantně vyšší prevalence hypertenze žen v dlouhodobé remisi NFB.

Z tab. 8 vyplývá **jasně horší lipidové spektrum mužů i žen námi sledovaného souboru, s vyšším výskytem patologických hodnot zejména u LDL a Lp(a) žen.**

Ze srovnání tedy vychází značně vyšší riziko pacientů v dlouhodobé remisi nefroblastomu proti referenční skupině stejně starých maďarských studentů. Zastoupení rizikových faktorů s vyšší prevalencí patologických hodnot proti zdravé populaci není u mužů a u žen identické.

Naši pacienti v dlouhodobé remisi Wilmsova tumoru vykazují také vysokou

Tab. 8. Porovnání prevalence patologických hodnot vybraných ukazatelů lipidového metabolismu u pacientů našeho souboru a maďarských studentů.

	Muži					Ženy				
	zdraví maďarští studenti		pacienti v dlouhodobé remisi Wilmsova tumoru		Fischerův test	zdravé maďarské studentky		pacientky v dlouhodobé remisi Wilmsova tumoru		Fischerův test
	n = 78		n = 22			n = 186		n = 36		
koncentrace triglyceridů v séru > 1,7 mmol/l	4	5 %	5	23 %	p = 0,0230	9	5 %	4	11 %	ns
koncentrace HDL-cholesterolu < 1 mmol/l	8	10 %	4	18 %	ns	2	1 %	1	3 %	ns
koncentrace Lp(a) v séru > 300 mg/l	26	33 %	14	64 %	p = 0,0107	42	23 %	17	47 %	p = 0,0030
koncentrace celkového cholesterolu v séru > 6,2 mmol/l	4	5 %	3	14 %	ns	11	6 %	4	11 %	ns
koncentrace celkového cholesterolu v séru > 5,2 mmol/l	20	26 %	6	26 %	ns	56	30 %	17	47 %	p = 0,0374
koncentrace LDL-cholesterolu v séru > 4,1 mmol/l	3	4 %	5	23 %	p = 0,0120	2	1 %	6	17 %	p = 0,0003
koncentrace LDL-cholesterolu v séru > 3,4 mmol/l	8	10 %	7	32 %	p = 0,0197	14	8 %	12	33 %	p = 0,0001

ns – statisticky nesignifikantní výsledek

prevalenci rizikové rodinné anamnézy na neinfekční civilizační choroby. Rizikovou rodinnou anamnézu má 47% souboru a tato podskupina **je v průměru signifikantně méně zdatná** – $p < 0,05$ (vyjádřeno v špičkové spotřebě kyslíku normované na věk a pohlaví) a má i vyšší diastolický krevní tlak ($p < 0,05$) proti zbytku souboru.

Renální funkce

Prací zabývajících se renálními funkcemi u pacientů v dlouhodobé remisi nefroblastomu není mnoho. Naše výsledky nejsou v zásadním rozporu s nálezy práce týkající se části našeho souboru [34], ani s nálezy z přehledné práce z této dekády, ukazující značně rozporné výsledky sledování ledvinných funkcí u pacientů v dlouhodobé remisi nefroblastomu [35]. Na základě rozporných literárních zdrojů i vlastních výsledků se domníváme, že u pacientů s NFB je nutná dlouhodobá observace renálních funkcí.

Poruchy imunity

To, že u osob vyléčených z nefroblastomu se poruchy imunity vyskytovaly

méně často než u námi sledované skupiny vyléčených z Hodgkinovy choroby [36], nasvědčuje tomu, že poruchy buněčné imunity nalezené po ukončení léčby po terapii pro Hodgkinovu chorobu jsou patrně podmíněny spíše vlastním onemocněním či genetickou predispozicí než terapií. Prokázali jsme, že změny imunity nacházené u pacientů s Hodgkinovou chorobou přetrvávají u řady z nich i po vyléčení. Dosud diskutovanou otázkou je podíl poruch imunity na vzniku sekundárních malignit [36].

Překvapivým nálezem bylo časté snížení hemoglobinu [9,37]. Ve většině případů se jednalo o snížení normochromní, které bylo pouze hraniční (nad 100 g/l u žen a nad 120 g/l u mužů) a které nemělo závažnější klinické příznaky. Na rozdíl od stavu po transplantaci hematopoetických progenitorových buněk jsou změny krevního obrazu u vyléčených ze zhoubných nádorů za použití konvenčních dávek chemoterapie, pokud je nám známo, v literatuře popsány pouze v jedné polské publikaci [38].

Závěr

Výsledky průřezové studie odhalily relativně velký počet méně závažných, klinicky zatím nepříliš alarmujících pozdních následků a zdravotních odchylek, které mohou v budoucnu závažně zhoršit zdravotní stav pacientů a kvalitu života v dlouhodobé remisi nefroblastomu. Kromě adekvátního schématu kontrol specialistou na pozdní následky onkologických onemocnění bude v budoucnu péče vyžadovat i větší zaměření na primární i sekundární prevenci civilizačních chorob. Pacienti v dlouhodobé remisi nefroblastomu vykazují ve srovnání s vrstevníky významně vyšší prevalenci rizikových faktorů v oblasti lipidového profilu, krevního tlaku i tělesné zdatnosti. Záření pacienti vykazují také vyšší četnost skoliózy a algických symptomů v důsledku funkčních poruch hybného systému.

Doporučujeme proto pro schéma sledování pacientů v dlouhodobé remisi následující postup:

Při každé kontrole (po 1 roce do 10 let po ukončení léčby, dále každé 2 roky při příznivých nálezech) vyšet-

ření klinického stavu včetně krevního tlaku a percentilu BMI u pacientů pod 18 let a základní laboratorní vyšetření: krevní obraz, biochemismus (lipidový profil viz dále), moč biochemicky a sediment.

V případě alterace renálních parametřů – urea, kreatinin, kyselina močová, kvantitativní proteinurie – vyšetření glomerulární filtrace a tubulárních funkcí každý rok, u ostatních každé 3–4 roky.

Lipidový profil včetně lipoproteinu Lp(a) u rizikových pacientů (obezita, hypertenze, hyperglykemie, dyslipidemie) při každé kontrole, u ostatních jednorázově a po ukončení puberty.

Sonografické vyšetření břicha ob kontrolu, u pacientů po radioterapii pokaždé.

U pacientů léčených antracyklinovými cytostatiky ECHO 1krát za 5 let v případě, že mají normální nález 5 let po léčbě.

Pokud pacienti měli také zářené břicho, doporučujeme dlouhodobou fyzioterapeutickou péči, totéž pro všechny s progredujícími subjektivními obtížemi s počínajícími funkčními poruchami hybného systému.

Zátěžové vyšetření každých 5 let, u rizikových pacientů ob kontrolu.

Zajistit dobrou erudici v preventivním působení zdravého životního stylu z hlediska prevence civilizačních chorob, také s ohledem na rodinnou anamnézu pacienta.

Upozornit praktické lékaře na vyšší riziko hypertenze těchto pacientů.

Literatura

1. Tournade MF, Com-Nougué C, De Kraker J et al. International Society of Pediatric Oncology Nephroblastoma Trial and Study Committee. Optimal duration of preoperative therapy in unilateral and nonmetastatic Wilms' tumor in children older than 6 months: Results of the ninth International Society of Pediatric Oncology Wilms tumor trial and study. *J Clin Oncol* 2001; 19(2): 488–500.
2. Lemerle J, Voûte PA, Tournade MF et al. Pre-operative versus post-operative radiotherapy, single versus multi-

ple courses of actinomycin D in the treatment of Wilms' tumor. Preliminary results of a controlled clinical trial conducted by the International Society of Paediatric Oncology (SIOP). *Cancer* 1976; 38(2): 647–654.

3. Lemerle J, Voûte PA, Tournade MF et al. Effectiveness of pre-operative chemotherapy in Wilms' tumor: Results of an International Society of Pediatric Oncology (SIOP) clinical trial. *J Clin Oncol* 1983; 1(10): 604–609.

4. Tournade MF, Com-Nougué C, Voûte PA et al. Results of the Sixth International Society of Pediatric Oncology Wilms' Tumor Trial and Study: A risk-adapted therapeutic approach in Wilms' tumor. *J Clin Oncol* 1993; 11(6): 1014–1023.

5. D'Angio GJ, Evans AE, Breslow N et al. The treatment of Wilms' Tumor: Results of the National Wilms' Tumor Study. *Cancer* 1976; 38(2): 633–646.

6. D'Angio GJ, Evans AE, Breslow N et al. The treatment of Wilms' tumor: Results of the Second National Wilms' Tumor Study. *Cancer* 1981; 47(9): 2302–2311.

7. D'Angio JG, Breslow N, Beckwith JB et al. The treatment of Wilms' tumor: Results of the Third National Wilms' Tumor Study. *Cancer* 1989; 64(2): 466–479.

8. Green DM, Breslow NE, Beckwith JB et al. Comparison between single-dose and divided dose administration of dactinomycin and doxorubicin for patients with Wilms' tumor: A report from the National Wilms' Tumor Study Group. *J Clin Oncol* 1998; 16(1): 237–245.

9. Eckschlagler T, Radvanska J, Slaby K et al. Changes of blood count, lymphocyte subpopulations and immunoglobulin levels in nephroblastoma long term survivors. *Neoplasma* 2009; 56(1): 9–12.

10. Jenkinsin C, Layte R, Wright, L et al. The U.K. SF-36: An analysis an interpretation manual. Oxford: Health Services. Research Unit 1996.

11. First T, Skovranek J. Normal values of M-mode echocardiographic parameters in children. *Cesk Pediatr* 1984; 39(12): 699–708.

12. Appleton CP, Hatle LK. The Natural History of Left Ventricular Filling Abnormalities: Assessment by Two-Dimensional and Doppler Echocardiography. *Echocardiography* 1992; 9(4): 437–457.

13. Elbl L. Poškození srdce protinádorovou léčbou. 1. vyd. Praha: Grada Publishing 2002.

14. Niederle P, Aschermann M, Elbl L et al (eds). Echokardiografie. Praha: Triton 2002.

15. Rate WR, Butler MS, Robertson WW et al. Late orthopedic effects in children with Wilms' tumor treated with abdominal irradiation. *Med Pediatr Oncol* 1991; 19(4): 265–268.

16. Mäkiperna A, Koskimies O, Jääskeläinen J et al. Renal growth and function 11–28 years after treatment of Wilms' tumour. *Eur J Pediatr* 1991; 150(6): 444–447.

17. Finklestein JZ, Norkool P, Green DM et al. Diastolic hypertension in Wilms' tumor survivors: a late effect of treatment? A report from the National Wilms' Tumor Study Group. *Am J Clin Oncol* 1993; 16(3): 201–205.

18. Carli M, Frascella E, Tournade MF et al. Second malignant neoplasms in patients treated on SIOP Wilms tumour studies and trials 1, 2, 5, and 6. *Med Pediatr Oncol* 1997; 29(4): 239–244.

19. Benoist MR, Lemerle J, Jean R et al. Effects of pulmonary function of whole lung irradiation for Wilms' tumour in children. *Thorax* 1982; 37(3): 175–180.

20. Evans AE, Norkool P, Evans I et al. Late effects of treatment for Wilms' tumor. A report from the National Wilms' Tumor Study Group. *Cancer* 1991; 67(2): 331–336.

21. Breslow NE, Ou SS, Beckwith JB et al. Doxorubicin for favorable histology, Stage II–III Wilms tumor: results from the National Wilms Tumor Studies. *Cancer* 2004; 101(5): 1072–1080.

22. Paulino AC, Wen BC, Brown CK et al. Late effects in children treated with radiation therapy for Wilms' tumor. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 46(5): 1239–1246.

23. Oeffinger KC, Eshelman DA, Tomlinson GE et al. Grading of late effects in young adult survivors of childhood cancer followed in an ambulatory adult setting. *Cancer* 2000; 88(7): 1687–1695.

24. Kobesova A, Morris CE, Lewit K et al. Twenty-year-old pathogenic, active" postsurgical scar: a case study of a patient with persistent right lower quadrant pain. *J Manipulative Physiol Ther* 2007; 30(3): 234–238.

25. Lewit K, Olsanska S. Clinical importance of active scars: abnormal scars as a cause of myofascial pain. *J Manipulative Physiol Ther* 2004; 27(6): 399–402.

26. Kolář P, Lewit K. Význam hlubokého stabilizačního systému v rámci vertebrogenních obtíží. *Neurologie pro praxi* 2005; 6(5): 270–275.

27. Kolář P. Vertebrogenní obtíže a stabilizační funkce svalů – diagnostika. *Rehabilitace a fyzikální lékařství* 2006; 13(4): 155–170.

28. Mladosievičová B, Kaiserová E, Foltinová A et al. Dlhodobé nežiaduce účinky terapie u pacientov vyliečených z detskej malignity. *Klin Onkol* 2007; 20(1): 18–22.

29. Kasiske BL, Ma JZ, Louis TA et al. Long-term effects of reduced renal mass in humans. *Kidney Int.* 1995; 48(3): 814–819.

30. Seeman T. Arterial hypertension in children and adolescents. *Cas Lek Cesk* 2006; 145(8): 625–632; discussion 632–634.

31. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics* 2004; 114(2 Suppl 4th Report): 555–576.

32. Nawrot TS, Hoppenbrouwers K, Den Hond E et al. Prevalence of hypertension, hypercholesterolemia, smoking and overweight in older Belgian adolescents. *Eur J Public Health* 2004; 14(4): 361–365.

33. Antal M, Nagy K, Regoly-Mérei A et al. Assessment of cardiovascular risk factors among Hungarian university students in Budapest. *Ann Nutr Metab* 2006; 50(2): 103–107.

34. Janda J, Koutecky J, Lukes M et al. The solitary kidney in patients after nephrectomy in Wilm's tumor. *Cesk Pediatr* 1993; 48(10): 577–580.

35. Bailey S, Roberts A, Brock C et al. Nephrotoxicity in survivors of Wilms' tumours in the North of England. *Br J Cancer* 2002; 87(10): 1092–1098.

36. Eckschlagler T, Prusa R, Hladikova M et al. Lymphocyte subpopulations and immunoglobulin levels in Hodgkin's disease survivors. *Neoplasma* 2004; 51(4): 261–264.

37. Eckschlagler T, Radvanská J, Slabý K et al (eds). Změny krevního obrazu, hladin imunoglobulinů a lymfocytárních subpopulací u osob vyléčených z nádorů dětského věku. *Edukační sborník, XXX. Brněnské onkologické dny*; 2008.

38. Pawlicki M, Zuchowska-Vogelgesang B, Ziobro M et al. Late hematologic status after chemotherapy observed in patients 3 to 10 years after treatment. *Przegl Lek* 1995; 52(7): 344–346.