

Pozdní následky léčby Hodgkinova lymfomu

Ľubica Žikavská, Jana Marková

Oddělení klinické hematologie FNKV Praha

Pokroky v léčbě Hodgkinova lymfomu (HL) patří k největším úspěchům moderní onkologie. V současné době dosahuje dlouhodobé remise (podle stadia a přítomnosti rizikových faktorů) 85–95 % pacientů, jejich životní naděje je nyní 40 let. Do popředí však začaly vystupovat pozdní následky léčby HL: kardiotoxicita, sekundární neoplazie, plicní toxicita, poruchy fertility (azoospermie, amenorea), poruchy funkce štítné žlázy, imunosuprese s infekčními komplikacemi, psychosociální problémy. Mezi další komplikace patří poškození měkkých tkání (svalů, orgánů gastrointestinálního traktu), kostí a neurologické komplikace. Současné znalosti o pozdní toxicitě léčby HL se zakládají na sledování pacientů, kteří byli léčeni terapeutickými modalitami, které se již delší dobu nepoužívají.

Klíčová slova: Hodgkinův lymfom, chemoterapie, radioterapie, pozdní následky.

Late effects of treatment Hodgkin's Lymphoma

Progress in the treatment of Hodgkin's lymphoma (HL) is one of the huge successes in modern oncology. According to the stage and presence of risk factors, up to 85–90 % of patients achieve long-term remission with life expectancy of 40 years. New problem to deal with at the moment are the late adverse effects caused by preceding therapy of HL: cardiotoxicity, secondary neoplasia, lung toxicity, impairment of fertility (azoospermia, amenorrhea), impairment of the thyroid function, immunosuppression with infectious complications, psychosocial problems. Other complications can occur: impairment of soft tissue (muscles, gastrointestinal organs), bones and neurological disorders. Current knowledge of late-onset toxicity due to the treatment of HL is based on the observation of patients who were treated by therapeutical methods which are not being used any more.

Key words: Hodgkin lymphoma, chemotherapy, radiotherapy, late effects.

Onkologie 2010; 4(3): 164–166

Úvod

HL je diagnostikován většinou u mladých pacientů (70 % pacientů je v době diagnózy ve věku 20–35 let). Do roku 1960 většina pacientů umírala, až v 80. a 90. letech minulého století se výrazně zvýšilo procento přežívajících pacientů, léčených intenzivní terapií, což umožnily pokroky v podpůrné léčbě (zavedení růstových faktorů). Obecně je dlouhodobá toxicita chemoterapie ovlivněná spektrem použitých cytostatik, intenzitou dávky a počtem cyklů. Toxicita radioterapie je závislá na dávce a velikosti ozařovaného pole. Druhým, důležitým faktorem je individuální predispozice pacienta, způsobená polymorfismem genů, který ovlivňuje individuální variabilitu enzymů důležitých při detoxikaci cytostatik. Odlišná genetická výbava jednotlivých pacientů způsobuje rozdílnou náchylnost k těžkým pozdním následkům radioterapie (RT) i chemoterapie.

Zvýšená úmrtnost pacientů po léčbě HL

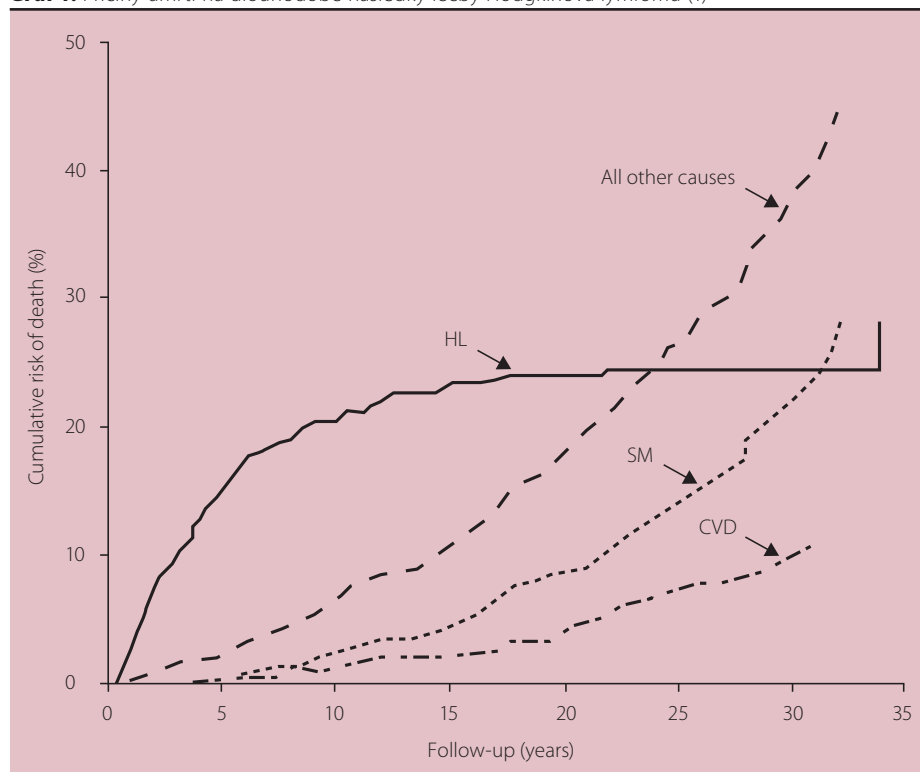
V prvních deseti letech po léčbě umírá 15–30 % pacientů (z toho na HL 70–85 %). Po dvaceti a více letech po léčbě je mortalita způsobená HL zanedbatelná. Za 10 až 15 let po terapii začíná stoupat riziko úmrtí na sekundární malignity a kardiovaskulární onemocnění a i po 25 letech je úmrtnost stále vyšší než u normální populace. Viz graf 1 (1).

Sekundární malignity

Dlouhodobě přežívající pacienti mají 20–70× vyšší riziko vzniku akutní myeloidní leukemie (AML) a 2–5× vyšší riziko vzniku solidních tumorů, nejčastěji prsu, plic, žaludku a štítné žlázy. Za rok zemře přibližně 17 z 10 000 pacientů na leukemii

a 29 z 10 000 pacientů na solidní tumory. Vzestup počtu leukemií je pozorován v období 3–10 let po ukončení léčby, riziko vzniku solidních tumorů začíná stoupat po 10 letech a zvyšuje se po celou dobu života pacienta. Zvýšené riziko AML je popisováno u pacientů léčených chemoterape-

Graf 1. Příčiny úmrtí na dlouhodobé následky léčby Hodgkinova lymfomu (1)

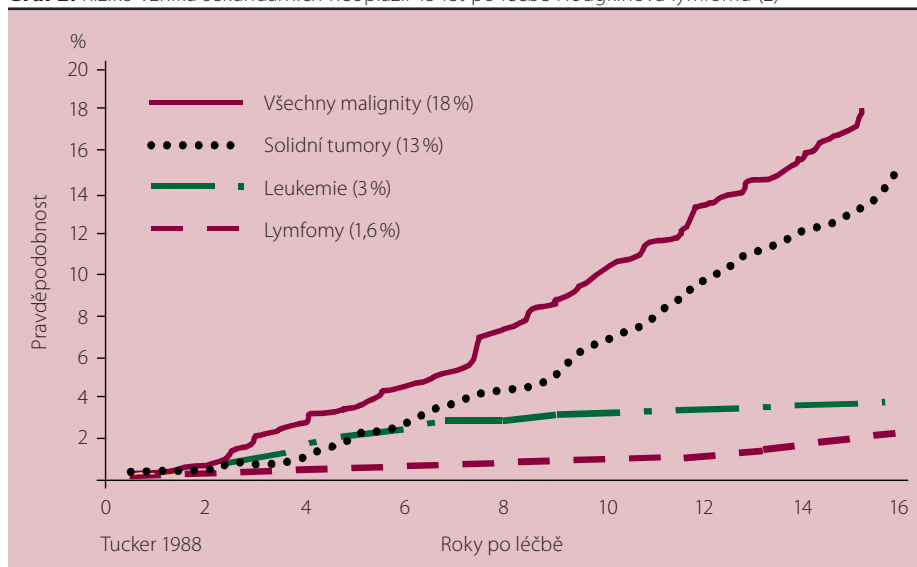


utickými schémata, obsahující alkyancia a inhibitory topoizomerázy. Radioterapie riziko vzniku akutní leukemie nezvyšuje. S radioterapií má jasnou souvislost zvýšené riziko vzniku solidních tumorů, zvláště u pacientů léčených v mladém věku (riziko vzniku karcinomu prsu). Předpokládá se, že nezralé tkáně a orgány jsou více zranitelné ionizujícím zářením. Kouření (v souvislosti s radioterapií) výrazně zvyšuje riziko vzniku plicního karcinomu. Na zvýšení rizika sekundárních solidních tumorů má vliv i chemoterapie (zvýšené riziko vzniku karcinomu plic po terapii alkylačními cytostatyky) (graf 2) (2). **Kardiovaskulární toxicita** je následkem jak radioterapie mediastina a/nebo chemoterapie antracykliny. Patogenetickým mechanismem je poškození cévního endotelu radioterapií. Kardiální následky radioterapie jsou v přímé souvislosti s dávkou záření cílenou na oblast srdce a projeví se obvykle za 10–15 let po léčbě. Kardiotoxicita způsobená antracykliny se může naopak vyskytnout kdykoliv. Antracykliny způsobují přímé selhání myoepteliálních buněk. Toxicita je závislá na kumulativní dávce. Dávky nižší než 500 mg/m² jsou obvykle dobře tolerované. Celková dávka antracyklinů v první linii léčby HL je relativně nízká ve srovnání s terapeutickými režimy u karcinomu prsu a dětských maligních onemocnění. Kumulativní dávka antracyklinu v 8 cyklech chemoterapie BEACOPP eskalovaný (bleomycin, etoposid, adriamycin, cyklofosamid, vincristin, prednison, procarbazin) je 280 mg/m² a v 8 cyklech chemoterapie ABVD (adriamycin, bleomycin, vinblastin, dakarbazin) je 400 mg/m². Pacienti s méně pokročilým stadiem HL jsou ale léčeni menším počtem cyklů chemoterapie. Při srovnání s normální populací byla incidence různých typů kardiálního onemocnění po léčbě HL zvýšená 3–5×. Infarkt myokardu se vyskytl přibližně u 36 a kongestivní kardiomyopatie u 26 z 10 000 pacientů/rok. Riziko kardiovaskulárních onemocnění se absolutně zvyšuje s věkem i ve srovnání s normální stárnoucí populací. Nejvíce jsou ohroženi pacienti, kteří byli léčeni v dětském nebo adolescentním věku. Radioterapie mediastina zvyšuje riziko infarktu myokardu, anginy pectoris, kongestivního srdečního selhání a chlopenních onemocnění (2–7×). Antracykliny potencují vznik kongestivního srdečního selhání a chlopenních vad po radioterapii. Na zvýšeném riziku pacientů po terapii HL se podílejí také obecné rizikové faktory kardiovaskulárních onemocnění, především hypertenze, diabetes, hypercholesterolemie, obezita a kouření (3, 4).

Poruchy fertility

Dočasné nebo trvalé poruchy fertility u obou pohlaví mohou vzniknout po obou

Graf 2. Riziko vzniku sekundárních neoplazií 15 let po léčbě Hodgkinova lymfomu (2)



léčebných modalitách (chemoterapii i radioterapii). Testes jsou více citlivé na radioterapii než ovaria. Riziko infertility po chemoterapii závisí významně na použité kombinaci cytostatik a celkové kumulativní dávce.

Funkce štítné žlázy

Poruchy funkce štítné žlázy vznikají s různou latencí (nejčastěji během 10–20 let) po léčbě HL. U pacientů s HL jsou velmi často postiženy uzliny na krku, proto radioterapie této oblasti je častou terapeutickou modalitou. Nejčastějším následkem RT je hypotyreóza, vzácněji se vyskytuje i hypertyreóza, autoimunitní tyreoiditida apod. Po 20 letech latence má až 50% pacientů poradniční hypotyreózu (vyšší % u dětí a mladých dospělých). Poruchy funkce štítné žlázy jen po samotné chemoterapii jsou vzácné (4). V souboru 165 pacientů bylo léčeno 84% pacientů kombinací chemoterapie s radioterapií a/nebo samotnou RT. Medián věku pacientů byl 31 let, medián sledování souboru 38 měsíců. 33 pacientů (20%) mělo již známky hypotyreózy, 2 pacienti (1.2%) hypertyreózu (6).

Ostatní pozdní následky

Jedná se o vyšší výskyt (i letálních) infekcí, kde nejvíce ohroženou skupinou jsou pacienti s anatomicou nebo funkční asplenií, především bakteriemi typu pneumokoků, meningokoků apod. Závažná je pneumotoxikita se snížením plicních funkcí po radioterapii v důsledku poradniční pneumonitis (4) a toxického poškození chemoterapií (bleomycinová plíce) (8). V úvahu připadá i poškození měkkých tkání, jako jsou svaly, slinné žlázy a střeva. Poškození kostí může být způsobeno jednak přímým efektem radioterapie, vznikem osteoporózy u žen s předčasnou menopauzou a relativně často po steroidech,

kteří jsou součástí některých schémat (aseptické nekrózy v oblasti nosných kloubů s nutností TEP kyčelních a kolenních kloubů) (7).

Kvalita života (QoL)

Pozdní následky terapie výrazně ovlivňují kvalitu života pacientů. Dlouhodobé sledování kvality života (QoL) prokázalo, že proti normální populaci se u pacientů po léčbě HL vyskytuje ve zvýšené míře únava (negativně vnímaný pocit vyčerpání nazývaný v anglosaské literatuře „fatigue“). „Fatigue“ perzistuje po úspěšné léčbě dlouhé roky a u některých pacientů nevymizí nikdy. Postiženi jsou různé dimenze QoL: fyzická a mentální kondice, sexuální život, mění se role pacienta v životě. Toto vše omezuje výrazně pracovní rehabilitaci pacienta. V terapii se uplatňuje fyzický trénink a event. se podávají i psychostimulanty (9).

Sledování pacientů po terapii

Přesné návody, zaměřené na sledování pozdní toxicity léčby, jsou součástí pracovních schémat velkých onkologických center. Celoživotní sledování má význam především u skupin pacientů s vysokým rizikem pozdních následků (např. žen, u kterých byla ozářena část prsu v mladém věku). **Mammární screening** se doporučuje zahájit 8 let po ukončení léčby u žen, u kterých byly ozářeny části prsů před dovršením 40 roku věku. Mammografie nemají být ale prováděny před 25. rokem věku. Při podezření na patologický nález (hmatné rezistence) je v těchto případech doporučovaná magnetická rezonance prsů. Vyšetření **funkce štítné žlázy** (většinou se jedná o hypotyreózu) je doporučeno po radioterapii dolní části krku. V rámci detekce **kardiovaskulárních následků** terapie má význam zátěžové EKG, které identifikuje asymptomatické pacienty s vysokým

rizikem vzniku akutního infarktu myokardu nebo náhlého kardiálního úmrtí. Proto má být rutinně prováděno nejen běžné EKG a echokardiografické vyšetření, ale právě i zátěžové EKG. Indikovaná je intervence týkající se kardiovaskulárních rizikových faktorů (léčba hypercholesterolemie, hypertenze, hypotyreózy, hypertyreózy a diabetu). Důraz se klade na **edukaci lékařů i pacientů**. Lékaři mají věnovat pozornost symptomům a stížnostem pacientů, které mohou být známkami pozdních následků léčby (sekundárních malignit a kardiovaskulárních onemocnění). Pacienti mají být informováni o možných pozdních následcích léčby HL. Mají být poučeni o nutnosti dodržování „zdravého životního stylu“. V praxi to znamená: zákaz kouření (platí již od zahájení léčby HL), udržovat zdravou tělesnou váhu a pravidelně cvičit. Ženám se zvýšeným rizikem karcinomu prsu má být opakovaně zdůrazňován význam vlastního vyšetření prsů v intervalech jednoho měsíce. Pacienti s asplenií mají být poučeni o nutnosti profylaxe antimalariky, pokud cestují do oblastí endemického výskytu malárií. Doporučuje se vakcinace proti pneumokokům, hemophilus influenze typu b, meningokokům (u pacientů po splenektomii, event. radioterapii sleziny – anatomická a funkční asplenie), očkování proti chřipce.

Závěr

Rozvoj moderní neinvazivní diagnostiky (CT, FDG-PET) umožňuje přesně zjistit rozsah postižení tumorem. Rizikové invazivní diagnostické metody (laparotomie se splenektomií, lymfografie) byly opuštěny. Výrazně se změnila role radioterapie u pacientů, léčených pro HL. Od paliativní v období šedesátých let až po dosažení prakticky kurativní samotné radioterapie velkých polí (EF) v osmdesátých letech. Nyní je vývoj směřován k co nejmenšímu volumu a dávce RT, aplikované po účinné chemoterapii, event. je od radioterapie

upuštěno (10, 11). Byly vyvinuty účinné kombinace cytostatik s výraznou akutní toxicitou léčby (intenzifikace dávky), která se díky pokrokům v podpůrné léčbě stala zvladatelnou (3, 4). Při rozhodování o terapii je vždy nutné zvážit riziko pozdních následků léčby vzhledem k riziku ztráty kontroly primárního tumoru. U pacientů s HL, kteří nedosáhnou primární léčbou kompletní remise a progredují (nebo časně relabují), nemusí být druhá linie terapie (včetně HDT + ASCT) úspěšná, nehledě ke vzniku dalších pozdních následků vysokodávkované terapie. Stále platí, že nejvýznamnějším rizikem a nejčastější příčinou úmrtí pacientů s HL je nádorové onemocnění samotné.

Počet pacientů s HL, kteří budou díky dalšímu pokroku vyléčení, se bude nadále zvyšovat. Jednou z budoucích možností je vývoj a testování nových a méně toxických substancí, nejlépe specificky cílených jen na nádorové buňky (jako např. u nehodgkinských lymfomů monoklonální protilátka anti CD20, rituximab). Bohužel, zatím neexistuje efektivní léčba bez vedlejších účinků a lékaři i pacienti mají být o tomto riziku informováni. Vzdálenou budoucností je rozvoj farmakogenomiky, který by umožnil diagnostikovat náchylnost jednotlivých genů ke vzniku nežádoucích pozdních následků. Ještě více individualizovaná léčba by pak umožnila úspěšněji balancovat mezi rizikem vzniku pozdních následků a optimální léčbou.

Závěrem je nutné znovu zdůraznit, že pacienti s HL mají být léčeni v onkologických centrech, které jsou schopny zajistit na vysoké úrovni komplexní diagnostickou a léčebnou péči, včetně dlouhodobého sledování.

Literatura

1. Aleman BM, van den Belt-Dusebout AW, Klokman WJ, et al. Long-term cause-specific mortality of patients treated for Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 2003; 21(18): 3431–3439.
2. Tucker MA, Coleman CN, Cox RS, et al. Risk of second cancers after treatment for Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 1988; 318.

3. Aleman BM, van Leeuwen FE. Are We Improving the Long-Term Burden of Hodgkin's Lymphoma Patients with Modern Treatment? *Hematol Oncol Clin N Am* 21 (2007) 961–975.
4. Hoppe RT, Mauch PM, Armitage JO, Diehl V, Weiss LM: Hodgkin Lymphoma, 2nd Edition, Lippincott Williams & Wilkins, 2007, in Chapter 23, Late Effects.
5. Adam Z, Vorlíček J, Koptíková J, et al. Obecná onkologie a podpůrná léčba, Grada, 2003, p. 685–697 (in Psychologické a psychiatrické problémy onkologických nemocných a ošetřujícího personálu), p. 711–713. (In zhoubné nádory a reprodukce).
6. Marková J, Mociková H, Feltl D, Kozák T. Thyroid Diseases after Therapy for Hodgkin's Lymphoma. *Blood* 2003, Vol. 102, 11, abs. 4866. ASH 45th Annual Meeting, Dec. 6–9, 2003, San Diego.
7. Marková J, Zídka M, Feltl D, Móciková H, Kozák T. Osteonecrosis as a complication of treating Hodgkin's lymphoma after BEACOPP chemotherapy. *Annals of Oncology*, Vol. 16 (suppl 5), 2005, abs. 269, 9th International Conference on Malignant Lymphoma, Lugano, Switzerland, 8.–11. June, 2005.
8. Marková J, Klaskova K, Vydra J, Polivka J, Zikavská L, Cap F, Vlachova A, Vernerova Z, Sturma J, Kozák T. Severe Bleomycin Induced Pneumonitis in Patients with Hodgkin's Lymphoma. *Haematologica* 2007; 92(suppl. 5), P071. 7th International Symposium on Hodgkin Lymphoma, Cologne, Germany, 4.–7. November, 2007.
9. Klaskova K, Kral Z, Flechtner H, Prasko J, Dragomirecka E, Smardova L, Hynkova L, Voglova M, Kalvodova L, Vorlíček J, Kozák T, Marková J. Quality of Life in Long – Term Survivors of Hodgkin's Lymphoma Treated Within German Hodgkin Lymphoma Study Group Trials in the Czech Republic: A Retrospective Study of Patients from 1995 to 2003. *Haematologica* 2007; 92(suppl. 5).
10. Engert A, Schiller P, Josting A, et al. Involved-field radiotherapy is equally effective and less toxic compared with extended-field radiotherapy after four cycles of chemotherapy in patients with early-stage unfavorable Hodgkin's lymphoma: results of the HD8 trial of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol* 2003; 21(19): 3601–3608.
11. Diehl V, Brillant C, Engert A, et al. HD10: Investigating reduction of combined modality treatment intensity in early stage Hodgkin's lymphoma. Interim analysis of a randomized trial of the German Hodgkin Study Group (GHSG). *J Clin Oncol* 2005; 23(16S): 6506.

MUDr. Ľubica Žikavská

Oddělení klinické hematologie FNKV
Šrobárova 50, 100 34 Praha 10
zikavska@fnkv.cz