

Neskoré následky liečby Hodgkinovho lymfómu: sekundárne malignity a endokrinná dysfunkcia

Eva Mikušková
OKHT
NOÚ

Lymfómové fórum 2011

Historický prehľad liečby

- do polovice 20. storočia - rýchlo zomierala väčšina pacientov
- pokrok – nové techniky **rádioterapie (vysokovoltážne techniky)** a použitie **rádioterapie veľkých polí** → diseminované ochorenie aj tak infaustné
- v 60. rokoch 20. storočia → kombinovaná chemoterapia **MOPP** (mustargen, vikristín, prokarbazín, PDN) – DeVita a kol, NCI - USA 1969
- 50% pacientov preživalo dlhodobo bez recidívy a prvýkrát sa potvrdil kuratívny potenciál kombinovanej chemoterapie u malignity
- kombinácia s neskríženou rezistenciou v 70. rokoch – Bonadonna Miláno: **ABVD** (adriamycín, bleomycín, vinblastín, dakarbazín) s vyššou efektivitou a nižšou toxicitou – 1975
- hybridné režimy

Neskoré následky liečby ako klinický problém

- po rôzne dlhej latentnej perióde (mesiace až roky); sú perzistentné alebo progresívne
- definované → **výskyt po 2 rokoch od kompletného ukončenia liečby**
- zahrňajú fibrózu, atrofiu, cievne a nervové poškodenie a škálu endokrinných a s rastom súvisiacich efektov → patogenéza je rôzna, ale reakcia organizmu cestou fibrotickej odpovede hrá asi hlavnú úlohu v mnohých orgánových systémoch
- pilotné sledovania u detí – 70.roky, v 80.rokoch u dospelých
- **signifikantná časť pacientov mala aspoň jeden neskorý následok liečby, ktorý bol v 25% život-ohrozujúci**

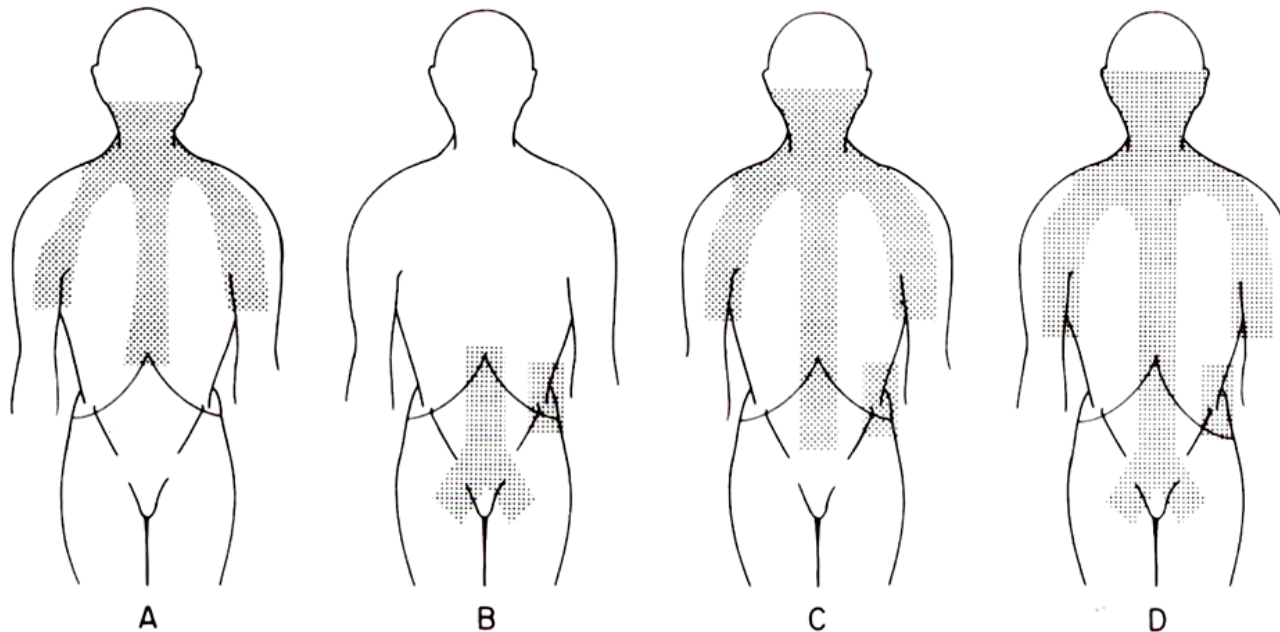
Childhood Cancer Survivor Study

- počet **20 483**, z nich zomrelo 2821; zaradení liečeni medzi rokmi 1970 a 1986
- **celková kumulatívna mortalita je 6,5% v 10. roku, 11,9% v 20. roku a 18,1% v 30. roku od diagnózy**
- časom klesala mortalita v súvislosti s relapsom základného ochorenia (plateau po 20 rokoch)
- vzrastala mortalita zapríčinená:
 - následnými neopláziami (riziko 15.2x vyššie)
 - kardiálnym (riziko 7x vyššie) a pľúcnym (riziko 8.8x vyššie) úmrtím

S liečbou súvisiace rizikové faktory

- rádioterapia a liečba alkylačnou látkou jednoznačne zvýšila riziko smrti spôsobenej sekundárnymi neopláziami
- expozícia srdca radiácii a vysokým dávkam antracyklínov bola asociovaná s neskorou kardiálnou smrťou
- ženy boli ohrozené signifikantne viacej ako muži
- pacienti s HL a Ewingovým sarkómom mali vyššie riziko úmrtia na sekundárne malignity v porovnaní s ostatnými podskupinami

Rádioterapia extended field...zmena



→ Príklon k involved field

Kombinovaná chemoterapia

- **MOPP**
 - Mustargen
 - Vinkristín
 - Prokarbazín
 - Prednison

 - **COPP**
 - Cyklofosfamid
 - Vinkristín
 - Prokarbazín
 - Prednison

 - **ABVD**
 - Doxorubicín
 - Bleomycín
 - Vinblastín
 - Dakarbazín
- 

- Hybridné režimy:
 - **MOPP/ABV**

 - **Hybrid NOÚ**
 - CCNU
 - Vinkristín
 - Prokarbazín
 - Prednison
 - Doxorubicín
 - Bleomycín
 - Vinblastín
- 

- **BEACOPP bazálny**
- Bleomycín
- Etopozid
- Doxorubicín
- Cyklofosfamid
- Vinkristín
- Prokarbazín
- Prednison

- **BEACOPP eskalovaný**
- Bleomycín
- Etopozid
- Doxorubicín
- Cyklofosfamid
- Vinkristín
- Prokarbazín
- Prednison

Porovnanie efektivity a toxicity: GHSG HD9

Efekt	COPP/ABVD	BEACOPP bazálny	BEACOPP eskalovaný
Kompletná remisia	85%	88%	96%
Progresívna choroba	10%	8%	2%
5 ročné prežívanie bez choroby	68%	76%	88%
10 ročné prežívanie bez choroby	64%	70%	82%
5 ročné celkové prežívanie	83%	87%	93%
10 ročné celkové prežívanie	75%	80%	86%
Solidne tumory	2,7%	3,4%	1,9%
AML	0,4%	1,5%	3,0%
NHL	2,7%	1,7%	1,0%
Sekundárne malignity celkovo	5,7%	6,6%	6,0%

Komplikácie v súvislosti s kuratívnou liečbou HL

Potenciálne fatálne

- Akútna myelomonocytová leukémia
- Difúzny high-grade NHL
- Solídne tumory (hlavne pľúc a prsníkov)
- Závažná bakteriálna sepsa po splenektómii alebo ožiarení sleziny

Veľmi závažné

- Poškodenie srdca radiáciou a antracyklínmi
- Pľúcna fibróza po radiácii a bleomycíne
- Sterilita
- Rastové abnormality u detí a adolescentov
- Oportúnne infekcie

Závažné

- Hypotyreóza
- Dlhodobá alterácia funkcie lymfocytov
- Psychologické problémy

Sekundárne malignity

- súčasnosť - trvalé vyliečenie u ~ 80% pacientov
- Ale.....pri dlhodobom sledovaní príčin úmrtí (10-20 rokov) skoro tretina pacientov po liečbe HL zomiera na sekundárnu malignitu

Sekundárne akútne leukémie

- výskyt medzi 3. a 10. rokom po liečbe HL
- **incidencia 2-6%**, po 14 rokoch dosahuje plateau
- riziko vzniku 82x vyššie
- AML podtyp myelo-monocytový alebo monoblastový, môže predchádzať myelodysplastická fáza
- prítomná trilineárna dysplázia kostnej drene a genetické abnormality chromozómu 5 a/alebo 7 alebo komplexná prestavba karyotypu
- rezistentné na liečbu, celkové 5-ročné prežívanie je < 5%
- alkylačné látky a epipodofylotoxíny
- typu MOPP → **7-10%**, pri schéme **ABVD výrazne klesá** → **1%**
- riziko COPP/ABVD, bazálny, eskalovaný BEACOPP: **0.4 vs 1.5 vs 3%**

Non-Hodgkinove lymfómy

- **incidencia** NHL narastá v 2.dekáde po liečbe HL (maximum medzi 5. a 15. rokom) v rozmedzí **1-5,9%**
- riziko vzniku je 1,2-2,1% v 15. roku
- súvisí s poruchou imunity, ktorá je prítomná u pacientov s HL a po jeho liečbe
- agresívne NHL B-pôvodu (80%) a postihujú v 79% extralymfatické orgány, často v podbráničnej lokalizácii
- chyba dg!
- nezávisí od typu iniciálnej liečby
- **leukémie a NHL tvoria okolo 20-25% z detekovaných sekundárnych neoplázií**

Solídne tumory

- v 2.dekáde po liečbe HL (13%), incidencia narastá časom **s kumulatívnym rizikom 23% v 25. roku** (u detí 23,5% v 30. roku) observácie
- nedosahuje plateau → kontroverzné - niektoré štúdie mierny pokles incidence po 30 roku sledovania, okrem karcinómu prsníka
- výskyt → hlavne po rádioterapii (EF RT) → v ožarovacom poli alebo na jeho okraji

Bhatia et al: JCO 21, 2003; Ng et al: Blood 100, 2002;
Leeuwen et al: JCO 18, 2000

Karcinóm pľúc

- najčastejším spolu s karcinómom prsníka je **nádor pľúc s najhoršou prognózou** – do roka umierajú všetci pacienti
- tvorí 10-30% úmrtí na sekundárne malignity
- jednoznačným rizikovým faktorom je rádioterapia, liečba alkylačnou látkou a fajčenie

Karcinóm prsníka

- nárast až 15 rokov po liečbe (medián liečených v detstve je 18,1 roka)
- **celková kumulatívna incidencia 30 rokov po liečbe HL 19%**
- pacientky liečené pred 21. rokom života 26%
- **kumulatívna incidencia a relatívne riziko rozvoja karcinómu prsníka je funkciou veku**
- **RT „mantle field“** → 2,7-násobné navýšenie rizika v porovnaní s rovnakými dávkami 36-44 Gy pri sólo RT na mediastínum

Karcinóm prsníka

- **teória o ochrannom efekte gonadotoxickej liečby** alkylačnými látkami vyvolaním predčasnej menopauzy zlyhaním ovariálnej funkcie
- ženy s ≥ 20 rokov intaktnou ovariálnou funkciou po RT (liečené < 31 r) majú signifikantne vyššie riziko ako tie, ktoré mali < 10 rokov zachovanú funkciu ovárií
- Súhrnne: ženy liečené RT pred 41. rokom života majú vysoké riziko karcinómu prsníka, ktoré významne znižuje redukcia RT.

Ostatné solídne tumory

- **karcinóm kolorekta a žalúdka** - tretím najčastejším nádorom v tejto skupine
- odporúčanie realizovať prevencie o 10 rokov skôr
- relatívne riziko u 50-54 ročného sa rovná riziku 35-40 ročného vyliečeného pacienta

- **karcinóm štítnej žľazy** detí → medián 15 rokov od diagnózy s kumulatívnou incidenciou 4.4% v 30. roku, 95% v radiačnom poli
- s vekom pri diagnóze – incidencia mierne klesá

Solídne tumory - všeobecne

- **u dospelých 4,6x zvýšené riziko rozvoja akejkoľvek malignity** v porovnaní so zdravou populáciou (deti 18,5x)
- relatívne riziko klesá signifikantne **v závislosti od veku v čase diagnózy** (10,7 < 20 rokov; 4,9 20-50 rokov; 2,4 > 50 rokov)
- narastá v závislosti **od rozsahu rádioterapie, pri kombinovanej liečbe, pri realizácii staging-laparotómie (?) a od pohlavia**
- ženy sú ohrozenejšie > muži → 30 ročné kumulatívne riziko muži verzus ženy: 18% vs 26% (v porovnaní s ostatnou populáciou 7 vs 9%)
- **3. neoplázia** s mediánom výskytu 4,5 roka a kumulatívnou incidenciou 21,1% v 10. roku od diagnózy 2.malignity
- vývoj malignity (okrem AML) do 5 rokov od diagnózy HL sa považuje za **synchronný primárny tumor**

Gonadálna dysfunkcia - semenníky

- o poškodenie spermiogenézy samotnej alebo v kombinácii so steroidogénou
- germinatívne a podporné Sertoliho bunky sú oveľa citlivejšie ako Leydigove bunky v interstíciu
- nevysvetlený fakt: veľa mužov s HL má neadekvátny spermiogram už vstupne pred chemoterapiou
- hypotetické faktory zahŕňajú poškodené spermioocyty, porušenie os hypotalamus-hypofýza a vplyv s chorobou asociovaných cytokínov na spermatogézu

Sieniawski et al: Blood 111, 2008;
Van der Kaaij et al: JCO 25 2007

Dysfunkcia semenníkov

porucha fertility

- MOPP, COPP (50)~100%
- COPP/ABVD 86%
(cyklofosfamid, prokarbazín)
- BEACOPP ~ 100%
- po aplikácii RT na oblasť malej panvy a testes (<3 Gy, > 6Gy)
- riziko závisí od veku, kumulatívnej dávky cytostatika a radiačnej dávky
- vzostup FSH ako prediktor prognózy

poškodenie steroidogenézy

- je väčšinou latentné
- vzostup luteinizačného hormónu detekujeme u 10-50% mužov
- klinicky sa prejavuje až pri kumulácii faktorov
- RAT > 20Gy u detí
- RAT > 30Gy u dospelých

Gonadálna dysfunkcia - vaječníky

- sterilita aj strata hormonálnej produkcie vzhľadom k súvislosti s dozrievaním primárneho folikulu
- **akútna toxicita:** redukuje počet folikulov
- **chronická toxicita:** postihuje kvalitu folikulov → postupne dochádza k atrézii
- závislý na veku pacientky:
 - u mladých žien obnovenie menštruačného cyklu a reštitúcia fertility
 - ženy nad 35 rokov ohrozené predčasnou menopauzou
 - ženy liečené v období perimenopauzy definitívne stratia cyklus
- účinkom liečby sa značne zníži celkový počet oogónií a hrozí nástup predčasnej menopauzy so skrátením obdobia fertility (o ~10rokov)

Dysfunkcia vaječníkov

- **MOPP** asi polovica pacientok amenorea (> 30 rokov 75-80%, < 30 rokov 20%)
- De Bruin a kol.: 518 žien s HL vo veku 14-40 rokov s mediánom sledovania 9,4 roka od diagnózy - predčasnú menopauzu malo 18%
- kumulatívne riziko menopauzy pre MOPP bolo 63%
- žiadny efekt **ABVD alebo EBVP**
- GHSG: medián FU 3,2 roka - 8x **BEACOPP** 51,4% žien kontinuálnu amenoreu; ABVD 0%
- **RAT na oblasť malej panvy: 20 Gy** - ireverzibilná ovariálna dysfunkcia u väčšiny pacientok, možná avaskulárna insuficiencia uteru

DeBruin et al: Blood 111, 2008; Green et al 27, 2009;
Schover et al: JCO 26, 2008; Behringer et al: JCO 23, 2005

Ochrana gonád

- podávanie **kontraktív** alebo **analógov** – **agonistov gonadotropin-releasing hormónu (GnRH)**
- **kryoprezervácia spermií**
- **metódy asistovanej reprodukcie:**
 - pred liečbou in vitro fertilizácia so zmrazením embryí/zrelých oocytov alebo laparoskopický odber a zmrazenie kortexu ovárií
 - po liečbe: možná reštitúcia fertility; darcovské oocyty/embryá
- **adopcia** dieťaťa

Poškodenie štítnej žľazy

- po rádioterapii na krk a priľahlé oblasti (hlava, mediastínium), aj pôsobením chemoterapie
- morfológicky: hypoplázia, hyperplázia, tvorba uzlov, karcinóm
- poruchy funkcie (6-7x častejšie ženy)
- iný mechanizmus rozvoja primárnej a liečbou indukovanej hypotyreózy
- **primárna hypotyreóza** je strata funkcie štítnej žľazy v dôsledku chronickej alebo reverzibilnej autoimúnnej tyreoiditídy

Liečbou indukovaná hypotyreóza

- priame poškodenie buniek a ciev radiáciou s čiastočnou úlohou autoimunitných pochodov → dysregulácia imunity, porušená cytokínová sieť a zvýšená náchylnosť na infekcie u HL
- incidencia hypotyreózy po 20 rokoch: 52% belochoch; 23% černochoch
- 20 ročná kumulatívna incidencia hypotyreózy podľa radiačnej dávky: 30% u pacientov, ktorí dostali < 21Gy a 61% u pacientov, ktorí dostali > 21Gy

Karcinóm štítnej žľazy

- nie je bežná komplikácia, ale na základe hypotézy, že chronická elevácia TSH vedie k rozvoju nádorov ŠŽ, sa odporúča **hormonálna substitúcia** u pacientov s elevovaným TSH aj v prípade eutyreózy
- v prípade morfológických anomálií ŠŽ po RAT je odporúčané realizovať USG vyšetrenie ŠŽ minimálne 1xročne, optimálne 2xročne

Klinické vyšetrenie	1.-2. rok po liečbe	Každé 3 mesiace
Laboratórne vyšetrenie (KO, BCH, LD)	3.-5. rok > 5 rokov	Každých 6 mesiacov Jeden krát ročne
CT vyšetrenie	po ukončenej liečbe	<ul style="list-style-type: none"> ▪ pri hranične pozitívnom PET náleze 2-3 mesiace po poslednom CT vyšetrení, ak je pacient klinicky bez ťažkostí a iných známkov aktivity ochorenia ▪ pri veľkom reziduálnom náleze 2-3 mesiace po poslednom CT vyšetrení ▪ pri podozrení na relaps/progresiu
RTG hrudníka		Jeden krát ročne
TSH		Jeden krát ročne
EKG		Jeden krát ročne
ECHO		Jeden krát za 5 rokov
MMG vyšetrenie alebo MRI prsníkov	po 8 rokoch alebo vek > 40 rokov	Jeden krát ročne, ak bola RT na hrudník
Doporučenia pacientom	všeobecne	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nefajčiť, abstinovať, cvičiť ▪ Pravidelné gynekologické prehliadky (CIN) ▪ Samovyšetovanie prsníkov, kože ▪ Kožu v ožarovacom poli nevystavovať prudkému slnku ▪ Diéta – s prevahou zeleniny, ovocia

Ciele pracovných skupín pre HL

- do popredia záujmu → neskoré následky kombinovanej liečby – hlavne sekundárne malignity a kardiotoxicita
- cieľom je optimalizácia liečebného postupu:
 - dostatočne efektívna a zaručila trvalé vyliečenie
 - súčasne málo toxická so snahou minimalizovať poškodenie pacienta liečbou
 - vytvorenie guidelines pre dlhodobé sledovanie následkov liečby lymfómov v klinickej praxi: včasná identifikácia neskorej toxicity, včasná liečebná intervencia
 - vytvorenie modelu edukácie pacientov v praxi: propagácia zdravého životného štýlu, monitoring zdravotného stavu a samovyšetovanie

Ďakujem za pozornosť

A decorative graphic element consisting of several horizontal lines of varying lengths and colors (purple, white, and light purple) extending from the right side of the text area towards the right edge of the slide.