

STRESZCZENIE

Wstęp: Dzięki poprawie wyników leczenia przeciwnowotworowego u dzieci i młodzieży systematycznie wzrasta liczba osób wyleczonych z choroby nowotworowej. Leczenie onkologiczne nie jest wybiórcze i oprócz trwałego wyleczenia może przyczyniać się do powstania odległych powikłań. Mają one charakter postępujący, obniżają jakość życia ozdrowieńców, a nawet mogą być przyczyną zgonu. Do najczęściej obserwowanych działań ubocznych leczenia przeciwnowotworowego zalicza się: zaburzenia czynności gruczołów wydzielania wewnętrznego, nieprawidłowości w układzie krążenia, uszkodzenie funkcji nerek i płuc, upośledzenie czynności przewodu pokarmowego, zaburzenia neurologiczne, powikłania ze strony narządu wzroku i słuchu oraz drugie nowotwory. Powikłania chemioterapii oraz radioterapii stosowanej w leczeniu HL najczęściej dotyczą czynności układu krążenia, endokrynnego oraz zaburzeń w układzie oddechowym. Radioterapia regionów nadprzeponowych, płuc i śródpiersia oraz adriamycyna, cyklofosfamid, prokarbazyna mogą powodować powikłania w układzie sercowo-naczyniowym, a także przyczyniać się do zmniejszenia wydolności układu oddechowego i wystąpienia dysfunkcji tarczycy. Powikłania w układzie oddechowym są następstwem m.in. działania niepożądanego bleomycyny, karmustyny, prokarbazyny oraz radioterapii obszarów nadprzeponowych, śródpiersia i płuc. Radioterapia regionów podprzeponowych, nitrogranulogen, prokarbazyna mogą powodować nieprawidłowości w zakresie funkcji gonad.

Celem pracy było: 1. Ocena parametrów endokrynologicznych oraz funkcji układu krążenia i oddechowego u pacjentów po zakończonym leczeniu HL.

2. Przeprowadzenie analiz: a) korelacji płci i wieku pacjentów z oceną układu krążenia, wydolności płuc oraz parametrów endokrynologicznych; b) związku pomiędzy uzyskanymi wynikami badań, a stadium zaawansowania klinicznego chłoniaka Hodgkina; c) występowania współzależności pomiędzy wynikami badań, a zastosowaną radioterapią i chemioterapią; d) korelacji okresu obserwacji po zakończonym leczeniu z uzyskanymi wynikami badań bilansowych. 3. Zaproponowanie algorytmu opieki nad pacjentem po zakończonym leczeniu HL.

Materiały i metody: Badaniami objęto grupę 71 pacjentów (35 dziewcząt i 36 chłopców) w wieku od 7,25 do 37,17 lat (mediana 19,58 lat) leczonych z powodu chłoniaka Hodgkina. Badania bilansowe przeprowadzono po co najmniej 2 latach od zakończenia leczenia onkologicznego, w okresie 2007-2014 r. Grupy pacjentów podzielono ze względu na: 1. wiek w momencie rozpoczęcia leczenia (wyodrębniono w tym 2 grupy pacjentów (powyżej 11 lat i

poniżej 11 lat), 11 r.ż przyjęto jako początek okresu dojrzewania); 2. wiek w chwili prowadzenia badań bilansowych po leczeniu (wyodrębniono 2 grupy pacjentów: powyżej 5 lat oraz poniżej 5 lat od zakończenia leczenia przeciwnowotworowego, 5 lat przyjęto jako początek wzrastającej liczby powikłań narządowych); 3. stadium zaawansowania choroby; 4. zastosowaną chemioterapię (rodzaj protokołu leczniczego- program HD według PGPLBC (w badaniu określono jako program 1) oraz EuroNet- PHL-C1 (program 2)); 5. rodzaj radioterapii (radioterapia okolic nadprzeponowych i podprzeponowych). Badania obejmowały: wywiad osobniczy, badanie fizykalne, pomiary antropometryczne, badania laboratoryjne (badania hormonalne: TSH, fT3, fT4, LH, FSH, progesteron, estradiol, testosteron, IGF-1, IGFBP-3, PTH, gospodarka lipidowa: cholesterol całkowity, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol, trójglicerydy), badania ultrasonograficzne (USG tarczycy, USG jąder u chłopców oraz USG jamy brzusznej), densytometria, spirometria, badanie echokardiograficzne, EKG. Wyliczono pacjentom BMI. Wyniki pomiarów masy ciała, wysokości ciała, BMI poddano analizie stosując obowiązujące w Polsce siatki centylowe, a następnie poddano standaryzacji obliczając odchylenia standardowe.

Wyniki: 1. U 16.9% badanych stwierdzono niedoczynność tarczycy, w tym u 11.3% osób subkliniczną. Nie odnotowano nadczynności tarczycy. Uzyskano nieprawidłowe wyniki badania USG tarczycy (torbiele, guzki) u 10.3% pacjentów. Osoby młodsze w momencie rozpoznania mają istotnie częściej wyższe TSH podczas badań bilansowych ($p=0,034$). Stężenia TSH były istotnie wyższe w grupie pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie w okresie poniżej 11 r.ż ($p=0,003$). W grupie pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie jako nastolatki wyniki TSH były zbliżone do wartości prawidłowych ($p=0,06$). Stwierdzono istotne ujemne korelacje między wynikami fT3, a wiekiem pacjentów przy rozpoczęciu leczenia ($r= -0,416$, $p=0,0003$) oraz wiekiem badanych w trakcie bilansu ($r= -0,430$, $p=0,0002$). Pacjenci, którzy otrzymali radioterapię mieli istotnie statystycznie wyższe stężenia TSH ($p=0,039$). Pacjenci poddani badaniom w okresie powyżej 5 lat od zakończenia leczenia wykazywali istotnie częstsze nieprawidłowe wyniki badania USG tarczycy ($p=0,025$). Stwierdzono istotną ujemną korelację między wynikami fT3, a wiekiem pacjentów przy rozpoczęciu leczenia oraz w momencie badań bilansowych. Nieprawidłowe wyniki FSH występowały istotnie częściej u płci męskiej ($p=0,0017$). U dzieci rozpoczynających leczenie jako starsze odnotowano istotnie wyższe wartości stężeń FSH ($p=0,002$) oraz LH ($p=0,001$). W grupie pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie w wieku powyżej 11 r.ż. stężenie FSH było istotnie wyższe ($p<0,0001$). Pacjenci z obniżonym stężeniem LH mieli istotnie statystycznie młodszy wiek przy rozpoczęciu leczenia ($p=0,004$). Uzyskano przewagę nieprawidłowych stężeń FSH, LH u

osób w wyższych stadiach zaawansowania HL. Nie wykazano istotnego statystycznie związku pomiędzy stężeniami gonadotropin i obrazem USG jąder, a stadium zaawansowania HL, chemioterapią, radioterapią i okresem obserwacji po leczeniu HL. Nieprawidłowe stężenia PTH stwierdzono u 6.7% badanych, natomiast osteoporozę rozpoznano 7.1%. Wykazano trend rosnący wieku, dzieci rozpoczynające leczenie jako starsze miały częściej nieprawidłowe wyniki densytometrii w badaniach bilansowych ($p=0,077$). Grupa pacjentów z niższym BMI SDS ma istotnie częściej niższe wyniki Z score niż pozostałe grupy ($p=0,0016$). Stwierdzono istotną statystycznie korelację pomiędzy ilością bloków chemioterapii, a masą ciała pacjentów podczas bilansu ($p=0,01$). Pacjenci z prawidłową masą ciała otrzymali istotnie mniejszą ilość bloków chemioterapii w porównaniu do grupy pacjentów z wysokimi wartościami m.c. SDS. 2. U płci męskiej obserwowano tendencję do niższych wartości cholesterolu całkowitego ($p=0,099$) i HDL-C ($p=0,066$). Stwierdzono istotną statycznie różnicę stężeń HDL-C ($p=0,0406$) i TG ($p=0,037$) w zależności od płci; prawidłowe wartości HDL-C i TG przeważały u płci żeńskiej. Grupa pacjentów pozostająca powyżej 5 lat od zakończenia leczenia wykazywała istotnie wyższe stężenia HDL-C ($p=0,022$). Grupa pacjentów z podwyższonym stężeniem LDL-C miała wyłącznie wysokie stadia zaawansowania klinicznego ($p=0,035$); wraz ze wzrostem stadium zaawansowania HL stwierdzano wzrastające stężenia LDL-C. Grupa pacjentów, u których stwierdzono podwyższone stężenie LDL-C miała zastosowanych istotnie więcej bloków chemioterapii ($p=0,028$). Grupa pacjentów z prawidłowymi wynikami EKG ma istotnie częściej prawidłowe wyniki TG ($p=0,04$). Zaobserwowano tendencję do częstszych prawidłowych wartości BMI SDS w grupie osób z prawidłowymi zapisami EKG ($p=0,086$). Stwierdzono istotną statystycznie korelację pomiędzy wynikami USG serca, a stężeniami cholesterolu całkowitego ($p=0,009$) i TG ($p=0,044$). Zaobserwowano tendencję do wyższych stężeń cholesterolu całkowitego w grupie pacjentów z BMI SDS powyżej 1.6 ($p=0,09$). Stwierdzono istotną dodatnią korelację pomiędzy BMI, a LDL-C ($p=0,007$). 3. Nieprawidłowości ze strony układu krążenia stwierdzono u 18.30% osób. Niemiarowości i zaburzenia przewodzenia w EKG stwierdzono u 11.3% badanych. W grupie osób z nieprawidłowymi wynikami EKG przeważali pacjenci, którzy rozpoczęli leczenie powyżej 11 r.ż. U 10% pacjentów stwierdzono w badaniu USG serca obniżenie się wartości %FS i %EF. U 5.7% dzieci rozpoznano nieprawidłowości dotyczące zastawek serca. Nie wykazano istotnych różnic pomiędzy nieprawidłowymi wynikami EKG i USG serca, a płcią, wiekiem pacjentów, stadium zaawansowania klinicznego HL i leczeniem. 4. Nieprawidłowy wynik spirometrii stwierdzono u 19,7% badanych. Nie wykazano istotnego związku wyników FEV1 i FVC z

plcią, wiekiem. Zaobserwowano istotnie statystycznie niższe wartości należnych FEV1 u pacjentów w stadium IV ($p=0,05$). U pacjentów, u których zastosowano radioterapię wykazano trend niższych wartości FVC w porównaniu do pozostałych grup ($p=0,09$). Stwierdzono także tendencję niższych wartości FVC u pacjentów, którzy w leczeniu otrzymali powyżej 6 bloków chemioterapii ($p=0,06$).

Wnioski: 1. a) U pacjentów występowały nieprawidłowości ze strony układu krążenia, głównie zaburzenia rytmu serca i przewodzenia oraz nieprawidłowości dotyczące zastawek serca i zaburzenia kurczliwości lewej komory serca. Dłuższy czas obserwacji po leczeniu wiązał się ze wzrostem ilości zaburzeń funkcji serca. b) Zaburzenia ze strony układu oddechowego manifestowały się odchyleniami w spirometrii pod postacią obniżenia się pojemności życiowej mogącego wskazywać na zaburzenia typu restrykcyjnego. W pojedynczych przypadkach obserwowano upośledzenia czynności wentylacyjnej typu obturacyjnego, które nie ograniczały wydolności oddechowej pacjenta. c) Wśród powikłań endokrynologicznych wymagających suplementacji hormonalnej najczęściej występowała niedoczynność tarczycy. Leczenie przeciwnowotworowe HL może być przyczyną dysfunkcji gonad u młodych dorosłych. 2. a) Wiek i płeć pacjentów nie korelowały istotnie z opisywanymi zaburzeniami w układzie krążenia oraz nie wpływały na parametry wentylacji płuc. b) Stwierdzono istotną korelację pomiędzy stężeniami FSH i LH, a płcią i wiekiem pacjentów w momencie rozpoczęcia leczenia HL. Dzieci rozpoczynające leczenie jako starsze miały istotnie wyższe wartości stężeń FSH oraz LH, co świadczy o zaburzeniu funkcji gonad u ozdrowieńców. d) Nieprawidłowe wyniki spirometrii były dwukrotnie częściej stwierdzane u dziewcząt, co mogło mieć związek z częściej niż u chłopców zastosowaną radioterapią śródpiersia. e) Osoby z prawidłowym wynikiem badania echokardiograficznego miały istotnie wyższe wartości FVC oraz FEV1, a tym samym lepszą wydolność układu oddechowego. f) U pacjentów, którzy otrzymali radioterapię oraz powyżej 6 bloków chemioterapii wykazano tendencję do niższych wartości FVC, co świadczy o większym ryzyku powikłań w układzie oddechowym wraz ze wzrostem dawek kumulacyjnych cytostatyków i napromieniania. 3. Sumowanie się powikłań stwierdzanych u pacjentów po leczeniu HL wpływać może niekorzystnie na stan zdrowia ozdrowieńców. 4. Zaproponowano algorytm opieki nad pacjentem po zakończonym leczeniu HL.

