

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

BARBARA MOČILNIKAR

DIPLOMSKA NALOGA

UNIVERZITETNI ŠTUDIJ FARMACIJE

Ljubljana, 2013

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

BARBARA MOČILNIKAR

**KASNE POSLEDICE NA SRCU PO ZDRAVLJENJU HODGKINOVE BOLEZNI V
ADOLESCENCI**

**LATE CONSEQUENCES ON THE HEART AFTER THE TREATMENT OF
HODGKIN'S DISEASE IN THE ADOLESCENCE**

Ljubljana, 2013

Diplomsko nalogo sem opravljala na Onkološkem inštitutu Ljubljana pod mentorstvom prof. dr. Aleša Mrharja, mag. farm., in somentorstvom asist. dr. Lorne Zadravec Zaletel, dr. med.

ZAHVALA

Ob tej priložnosti bi se rada iskreno zahvalila mentorju prof. dr. Alešu Mrharju in somentorici asist. dr. Lorni Zadravec Zaletel za vso potrpežljivost, zaupanje, pomoč in prijaznost. Hvala izr. prof. dr. Mitji Lainščaku za kardiološko mnenje, Mitji Pišlarju, mag. farm., za pomoč pri statistiki ter članoma komisije doc. dr. Matjažu Jerasu in prof. dr. Stanislavu Gobcu za pregled diplomske naloge. Hvala tudi Moniki Sonc, mag. farm., spec., in vsem, ki so kakorkoli pomagali pri nastajanju te diplomske naloge.

Posebna zahvala je namenjena mojim domačim, prijateljem in Tomažu, ki so mi ves čas stali ob strani, me spodbujali in verjeli vame.

Izjavljam, da sem diplomsko nalogo samostojno izdelala pod mentorstvom prof. dr. Aleša Mrharja in somentorstvom asist. dr. Lorne Zadravec Zaletel.

Barbara Močilnikar

VSEBINA

1. UVOD	1
1.1. Hodgkinova bolezen	1
1.2. Tveganja za razvoj poznih posledic na srcu	3
1.2.1. Terapija z antraciklini (AC)	4
1.2.2. Obsevanje	8
1.2.3. Obsevanje in terapija z antraciklini	11
1.3. Najpogostejše okvare srca po zdravljenju HB.....	11
1.3.1. Kardiomiopatije.....	11
1.3.2. Srčno popuščanje	12
1.3.3. Bolezni srčnih zaklopk.....	13
1.4. Preiskovalne metode.....	14
1.4.1. Anamneza.....	14
1.4.2. Fizikalni pregled.....	15
1.4.3. Elektrokardiografija (EKG)	15
1.4.4. Obremenitveno testiranje na sobnem kolesu.....	16
1.4.5. Ehokardiografija.....	16
1.5. Preprečevanje okvar na srcu	17
1.5.1. Spremljanje bolnikov, zdravljenih s kardiotoksičnimi zdravili	17
1.5.2. Preprečevanje okvare srca, povzročene z AC.....	18
1.6. Zdravljenje okvar na srcu	20
1.7. Spremljanje kasnih posledic zdravljenja	23
2. NAMEN DELA	26
3. PREISKOVANCI IN METODE.....	27
3.1. Vrsta raziskave	27
3.2. Preiskovanci	27
3.2.1. Dokumentacija	27
3.2.2. Podatki	27
3.3. Metode za odkrivanje sprememb na srcu	32
3.4. Statistična analiza podatkov	32
4. REZULTATI IN RAZPRAVA	33
5. OMEJITVE RAZISKAVE.....	54
6. SKLEP.....	55
7. VIRI.....	57

POVZETEK

Hodgkinova bolezen (HB) je maligna novotvorba limfatičnega tkiva. Zdravimo jo s sistemsko kemoterapijo in/ali radioterapijo. Zdravljenje s kemoterapijo pogosto vključuje kardiotoksične antracikline, radioterapija pa obsevanje medpljučja in s tem predel srca. Oba načina zdravljenja lahko povzročata akutne ali kasne posledice na srcu, ki se lahko pojavijo tudi 20 let in več po zaključeni terapiji. Hodgkinova bolezen zelo pogosto prizadene mlade odrasle med 15. in 34. letom, ki imajo po ozdravitvi HB še dolgo pričakovano življenjsko dobo. Ti bolniki imajo namreč večje tveganje za pojav kasnih okvar na srcu, pri čemer pa ostanejo dolgo časa asimptomatski, kljub prisotnosti različnih kardiovaskularnih obolenj. Zato bi nujno potrebovali njihovo učinkovito spremljanje, da bi kar čim prej odkrili morebitne okvare srca in ustrezno ter dovolj zgodaj ukrepali.

V retrospektivno raziskavo smo vključili populacijo 187 bolnikov, ki so se v obdobju med leti 1980 in 1995, v starosti od 16 do 30 let, zdravili zaradi HB. V izbrani populaciji smo med 102 bolniki, ki so opravili kardiološke preiskave, v skladu s klasifikacijo CTCAE, odkrili okvare srca pri 42 od njih. Ugotovili smo, da je zdravljenje z obsevanjem medpljučja pomembnejši dejavnik tveganja za okvaro srca kot kemoterapija z antraciklini. Pri tem se je izkazalo, da je obsevanje medpljučja predstavljalo najpomembnejši dejavnik tveganja za okvaro srčnih zaklopk, zdravljenje z antraciklini pa za okvaro sistolične funkcije srca. Tudi daljša doba opazovanja je pomembno vplivala na pogostnost ugotovljenih okvar srca. Kot najbolj uporabna kardiološka preiskovalna metoda za odkrivanje kasnih posledic na srcu po zdravljenju HB pa se je izkazala ehokardiografija.

Na podlagi naše in izsledkov številnih drugih raziskav smo ugotovili, da je sledenje kasnim posledicam po zdravljenju Hodgkinove bolezni pri adolescentnih in mladih odraslih nujno potrebno. Zato predlagamo, da bi vse ozdravljene bolnike, ki so zaradi HB prejeli antracikline in/ali imeli obsevanje medpljučja, 5-7 let po končanem zdravljenju napotili na kardiološki pregled in na ehokardiografijo srca. V primeru sočasnega večjega tveganja za nastanek ishemične bolezni srca pa bi jih napotili tudi na obremenitveno testiranje. Nadaljnje spremljanje delovanja srca bi potekalo z ehokardiografijo na vsakih 2 do 5 let, in sicer v odvisnosti od velikosti prejetega odmerka ionizirajočega sevanja na medpljučje in /ali odmerka antraciklinov, oz. po presoji kardiologa. Priporočljivo bi bilo tudi redno spremljanje arterijskega krvnega tlaka ter nivojev krvnega sladkorja in maščob v krvi. Nenazadnje pa priporočamo tudi svetovanje bolnikom, in sicer o zdravem načinu življenja,

predvsem o koristnosti opustitve kajenja, ustreznem načinu prehranjevanja in redni telesni aktivnosti.

Ključne besede: Hodgkinova bolezen; antraciklini; obsevanje medpljučja; kasna kardiotoksičnost; spremljanje

ABSTRACT

Hodgkin's disease (HD) is a malignant neoplasm of lymphatic tissue. It can be treated with systemic chemotherapy and/or radiotherapy. Treatment with chemotherapy often includes cardiotoxic anthracyclines, while radiotherapy is often administered to the mediastinum and thus also the heart. Both types of treatment can cause acute or late cardiac sequelae, which can occur even 20 years or later after completed therapy. Hodgkin's disease often affects young adults aged between 15 and 34 who have a long life expectancy after being successfully treated. These patients show increased risk for the occurrence of late cardiac damage, while they remain asymptomatic for a long time despite the presence of various cardiovascular diseases. Therefore, an efficient follow-up of those patients would be inevitably needed for an early detection of cardiac damage and its treatment.

In our retrospective study we included a population of 187 patients who were treated for HD in Slovenia at the age of 16 to 30 between 1980 and 1995. In the selected population a group of 102 patients underwent cardiac investigations. According to the CTCAE classification, cardiac dysfunction was found in 42 patients. Results show that mediastinal radiotherapy is more important risk factor for cardiac late sequelae than chemotherapy with anthracyclines. It was shown that mediastinal irradiation was the most important risk factor for heart valve failure and treatment with anthracyclines for systolic dysfunction. More cardiac dysfunctions were found in patients with longer observational periods. Echocardiography has proved to be the most useful cardiologic investigatory method for the detection of cardiac late effects after treatment of HD.

On the basis of the results of our study and many other studies we can conclude that monitoring of late sequelae after treatment of HD in adolescent and young adults is vital. Therefore, we suggest that 5 to 7 years after the end of treatment for HD with anthracyclines and/or mediastinal radiotherapy patients undergo an examination by cardiologist and heart echocardiography. In case of a concomitant higher risk of ischemic heart disease the patients would be advised to undergo a cardiac stress test. A further follow-up of cardiac functions by echocardiography would take place every 2 to 5 years, depending on the received dose of ionizing radiation to the mediastinum and/or the dose of anthracyclines, or on the opinion of the cardiologist. Regular monitoring of arterial blood pressure, blood sugar level and blood fat is also recommended. Finally, we recommend

patient counseling to promote healthy lifestyle, especially the benefits of smoking cessation, healthy nutrition and regular physical activity.

Key words: Hodgkin's disease; anthracyclines; mediastinal irradiation; late cardiotoxicity; follow-up

SEZNAM OKRAJŠAV

ABVD	doksorubicin, bleomicin, vinblastin, dakarbazin
AC	antraciklini
ACE	angiotenzinska konvertaza
AOX	antioksidant
AUC	površina pod krivuljo
BEACOPP	bleomicin, etopozid, doksorubicin, ciklofosfamid, vinkristin, prokarbazin, prednizon
BSA	telesna površina (body surface area)
CHF	kongestivno srčno popuščanje (congestive heart failure)
Cmax	maksimalna koncentracija zdravilne učinkovine v krvni plazmi
CMP	kardiomiopatija
CTCAE	skupna terminologija za vrednotenje neželenih učinkov (Common Terminology Criteria for Adverse Events)
DA	desni preddvor (desni atrij)
DNA	deoksiribonukleinska kislina
DNR	daunorubicin
DOX	doksorubicin
DV	desni prekat (desni ventrikel)
E	ekstralimfatičen
EKG	elektrokardiogram
EMA	Evropska agencija za zdravila

EPI	epirubicin
FDA	Ameriški vladni urad za zdravila in prehrano (Food and Drug Administration)
HB	Hodgkinova bolezen
HF	srčno popuščanje (heart failure)
IDA	idarubicin
KT	kemoterapija
LA	levi preddvor (levi atrij)
LV	levi prekat (levi ventrikel)
LVEF	iztisni delež levega prekata
MOPP	mekloroteamin, vinkristin, prokarbazin, prednizon
NU	neželeni učinki
NYHA	funkcionalni razredi glede na napredovalost srčnega popuščanja (New York Heart Association)
OIL	Onkološki inštitut Ljubljana
RNA	ribonukleinska kislina
RT	radioterapija
TDI	tkivno Dopplersko odslikavanje
WHO	Svetovna zdravstvena organizacija (World Health Organization)

1. UVOD

Hodgkinova bolezen (HB) je maligna novotvorba limforetikularnega celičnega izvora (1). Povprečna incidenčna stopnja za HB na 100.000 prebivalcev Slovenije v obdobju 2004-2008 je znašala 2,6 za moški in 1,8 za ženski spol. V letu 2008 je bilo pri nas na novo odkritih 17 moških in 20 ženskih bolnikov. Pogostost zbolevanja za HB je že dalj časa približno enaka. Za to boleznijo najpogosteje zbole vajo mladi odrasli med 15. in 34. letom in starejši odrasli po 50. letu starosti. Petletno relativno preživetje bolnikov, zbolelih za HB v letih 2004-2008, je bilo 81,8% pri moških in 92,1% pri ženskah (2, 3).

1.1. Hodgkinova bolezen

Vzrok za nastanek HB ni znan (4). K njenemu nastanku prispeva več dejavnikov, kot npr. dedno nagnjenje, okužba z Epstein-Barrovim virusom, socialno-ekonomski dejavniki, nepravilnosti v delovanju imunskega sistema, dejavniki okolja (5). Bolezen običajno prizadene eno bezgavko in se nato lahko širi po limfnih in krvnih poteh v bližnje in oddaljene bezgavke ter organe. Zato so tudi prvi bolezenski znaki običajno povečane bezgavke na vratu, v medpljučju, v pazduhah ali v dimljah. Ob napredovali bolezni so lahko prizadete tudi bezgavke v drugih bezgavčnih področjih, vranica, jetra, pljuča, kostni mozeg in kosti. Diagnozo HB postavimo na osnovi histološkega pregleda prizadetega tkiva. Zanj je značilna prisotnost Reed-Sternbergovih večjedrnih celic velikank in Hodgkinovih celic (Reed-Sternbergova celica z enim jedrom). Za ugotovitev razširjenosti bolezni uporabljamo diagnostične preiskave, kot so: pregled ORL, ultrazvok, računalniška tomografija, rentgen, pozitronska emisijska tomografija in biopsija kostnega mozga. S pomočjo naštetih preiskav lahko določimo stadij bolezni, ki je pomemben za napoved poteka bolezni in za izbiro ustreznega zdravljenja (4).

Stadiji HB:

Stadij I: Prizadeto je eno bezgavčno področje (I) ali en nelimfatičen organ oz. tkivo (IE). [E-ekstralimfatičen]

Stadij II: Prizadeti sta dve ali več področij bezgavk na isti strani prepone (II), ali en nelimfatičen organ oz. tkivo in eno ali več različnih bezgavčnih področij, prav tako na isti strani predpone (IIE).

Stadij III: Prizadete so bezgavke nad in pod predpono (III). Sočasno je prizadeta še vranica (IIIS) ali en nelimfatičen organ (IIIE) ali pa oba skupaj (IIISE). [S- vranica]

Stadij IV: Difuzno ali diseminirano so prizadeti en ali več nelimfatičnih organov, in sicer samostojno ali skupaj z bezgavkami.

Bolnikom, ki imajo sistemske znake bolezni, kot so temperatura višja od 38 °C, nočno znojenje in/ali zmanjšanje telesne mase za več kot 10% v 6 mesecih, dodamo poleg stadija bolezni še oznako B, ob odsotnosti sistemskih znakov pa oznako A (4).

Način zdravljenja HB je odvisen predvsem od kliničnega stadija bolezni. O stopnji intenzivnosti zdravljenja s citostatiki se odločamo tudi na podlagi mednarodnih prognostičnih kazalnikov, kot so višina sedimentacije, velik tumor v medpljučju (X), ektranodalna lokalizacija, starost, število prizadetih bezgavčnih regij (4, 25).

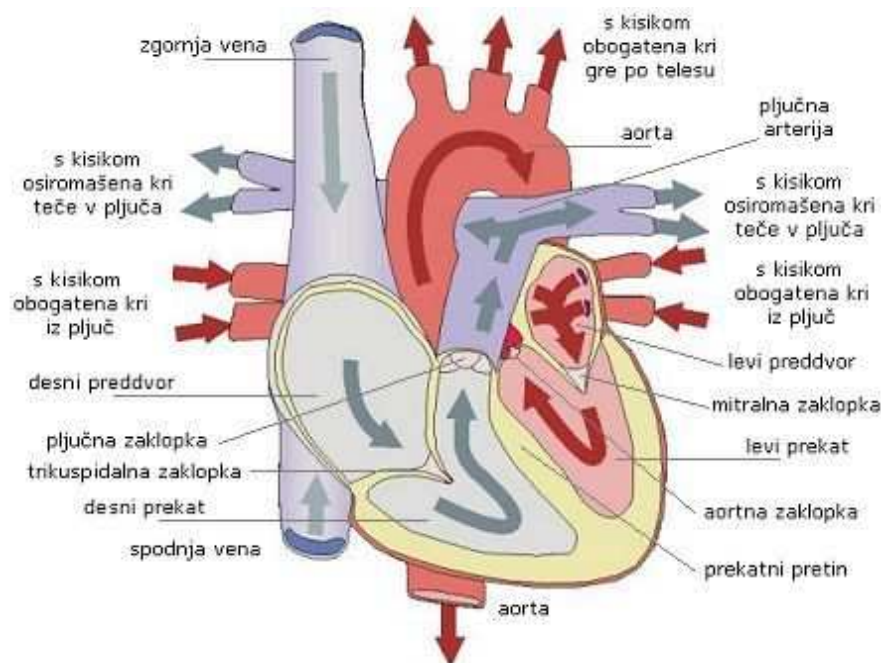
Bolezen zdravimo s sistemsko kemoterapijo (KT) in/ali z radioterapijo (RT). Bolnike s HB stadija I ali II in ugodnimi napovednimi dejavniki zdravimo z 2 krogoma KT po shemi ABVD (doksorubicin, bleomicin, vinblastin, dakarbazin) in obsevanjem. V primeru prisotnosti neugodnih napovednih dejavnikov pa bolnika zdravimo s 4 krogi KT po shemi ABVD ali BEACOPP (bleomicin, etopozid, doksorubicin, ciklofosfamid, vinkristin, prokarbazin, prednizon) in obsevanjem prizadetih bezgavčnih regij. Bolnike s HB stadija III ali IV zdravimo s 4 krogi terapije s kombinacijo citostatikov BEACOPP v visokih odmerkih in nato še s 4 krogi BEACOPP v bazalnih odmerkih ter z obsevanjem vitalnega ostanka limfoma (2, 4, 25).

Ob takšni agresivni terapiji se lahko pojavijo številni zgodnji in/ali pozni neželeni učinki (NU) zdravljenja. Najpogostejši zgodnji zapleti so: anemija, trombocitopenija, slabost, bruhanje, driska, zaprtje, izpadanje las, okvara perifernih živcev, okvara srca, pnevmonitis.

Med najpogostejše kasne posledice pa sodijo: pojav sekundarnih rakov, zmanjšano delovanje ščitnice, fibroza pljuč, okvara perifernih živcev, suha ustna sluznica in kariozno zobovje, sterilnost, utrujenost ter kardiotoksičnost. Pojavljanje NU zdravljenja je odvisno od številnih dejavnikov, npr. od kumulativnega odmerka določenih citostatikov in/ali odmerka ter mesta obsevanja, spremljajočih bolezni itd (2, 4). Ker je pričakovana življenjska doba, še zlasti mladih po ozdravljenju HB, dolga, cilj medicine ni več samo ozdravljenje, temveč tudi kakovost življenja s čim manj poznimi posledicami tako same bolezni kot njenega zdravljenja. Zaradi možnosti pojava NU zdravljenja je potrebno sledenje bolnikov in ustrezno ukrepanje ob pojavu NU (2, 6).

1.2. Tveganja za razvoj poznih posledic na srcu

Bolniki, ki so preživeli Hodgkinov limfom, so izpostavljeni večjemu tveganju za razvoj poznih kardiovaskularnih zapletov (6). Glavni vpliv na razvoj kardiotoksičnosti pri uspešno ozdravljenih bolnikih ima zdravljenje z antraciklini (AC) in/ali RT medpljučja (7, 8, 9). Slika1 prikazuje zgradbo srca.



Slika 1: Zgradba srca (10).

Kardiotoksičnost je lahko akutna, subakutna ali kronična. Akutna in subakutna se kažeta v nepravilnosti ventrikularne repolarizacije in spremembah intervala QT v EKG, z ventrikularnimi in subventrikularnimi aritmijami ali z akutnim koronarnim sindromom, perikarditisom in miokarditisom. Razvijeta se lahko kadarkoli v roku dveh tednov po začetku zdravljenja. Kronično kardiotoksičnost delimo v dve skupini. Prva se pojavi v roku enega leta po zdravljenju, druga pa po več kot letu dni od zdravljenja. Najbolj tipična znaka kronične kardiotoksičnosti sta asimptomatska sistolična in/ali diastolična disfunkcija levega prekata (LV), ki vodita do hudih kongestivnih kardiomiopatij (CMP). Te na koncu običajno povzročijo smrt (11).

1.2.1. Terapija z antraciklini (AC)

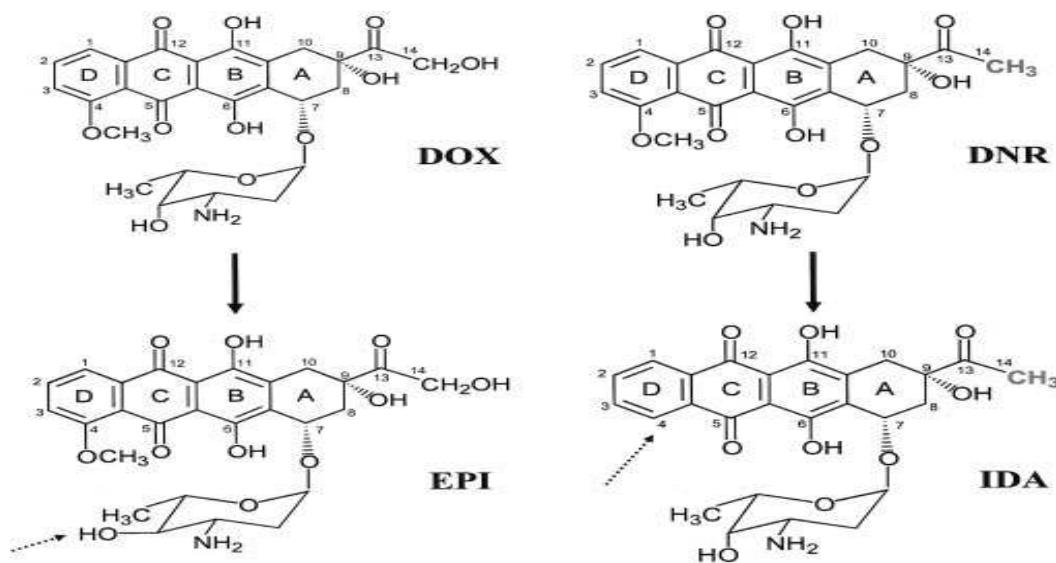
Antraciklini imajo ključno vlogo pri zdravljenju številnih neoplastičnih boleznih in sodijo med najučinkovitejša zdravila proti raku (12). Mednje sodijo doksorubicin (DOX), daunorubicin (DNR), epirubicin (EPI), idarubicin (IDA), valrubicin in mitoksantron. Glavni predstavnik skupine je DOX (13). Pomembnejši NU zdravljenja z AC so CMP in kongestivno srčno popuščanje (CHF) (12). Kasne posledice se lahko pojavijo tudi 20 let in več po zaključeni terapiji (14). Toksični učinek na srce lahko opazimo že med samim dajanjem AC ali nekaj ur kasneje in se kaže kot tahikardija, aritmija ali spremembe v EKG-ju (npr. nespecifične spremembe ST–T, podaljšanje intervala QT, perikarditis) (14, 15, 16). Drugi pogostejši NU, ki jih lahko povzroča DOX, so: mielosupresija, hiperurikemija, bolezni prebavil, bolezni kože, bolezni jeter in bolezni sečil (15).

Doksorubicin uporabljamo za zdravljenje sarkomov mehkih tkiv in kostnih sarkomov, Hodgkinovega limfoma, ne-Hodgkinovih limfomov, akutne limfoblastne levkemije, akutne mieloblastne levkemije, raka ščitnice, dojke, jajčnikov, sečnega mehurja, drobnoceličnega pljučnega raka in nevroblastoma. Njegova učinkovitost je dokazana tudi pri zdravljenju multiplega mieloma, raka endometrija, materničnega vratu, Wilmsovega tumorja, raka glave in vratu, želodca, trebušne slinavke, prostate, testisov in jeter (15).

Farmakokinetika AC: DOX se aplicira intravensko, saj se po peroralni aplikaciji ne absorbira. Ne prehaja krvnomožganske pregrade. Volumen porazdelitve je 800–3.500 L/m², vezava na plazemske beljakovine je 50-80%. Njegov plazemski očistek je hiter ($t_{1/2}$ = 10 min), vendar je zaradi velike distribucije v tkiva končni razpolovni čas približno 30 ur.

Doksorubicin se metabolizira pretežno v doksorubicinol in v manjši meri v aglikon, nato pa se konjugira v glukuronid in sulfat. Izloča se v glavnem preko žolča in blata, le v manjši meri (10%) preko ledvic. Ob jetrni disfunkciji je potrebno prilagoditi njegov odmerek (15). Študije navajajo večjo kardiotoksičnost alkoholnih metabolitov AC, v primerjavi z nemetaboliziranimi AC (17, 18). Domnevajo, da so povečane AUC alkoholnih metabolitov nekaterih AC tiste, ki vplivajo na večjo kardiotoksičnost (17).

Predstavniki AC: DOX, DNR, EPI in IDA so si strukturno zelo podobni (slika 2) (12).



Slika 2: Razvoj analogov AC. Prikazane so njihove strukturne podobnosti in razlike (12).

Epirubicin in IDA so razvili iz DOX in DNR z namenom, da bi zmanjšali kardiotoksični učinek. Vendar pa tovrstna zamenjava farmakoterapij ne izključuje tveganja za razvoj kronične kardiotoksičnosti (12).

Antraciklini delujejo na rakave celice preko številnih mehanizmov:

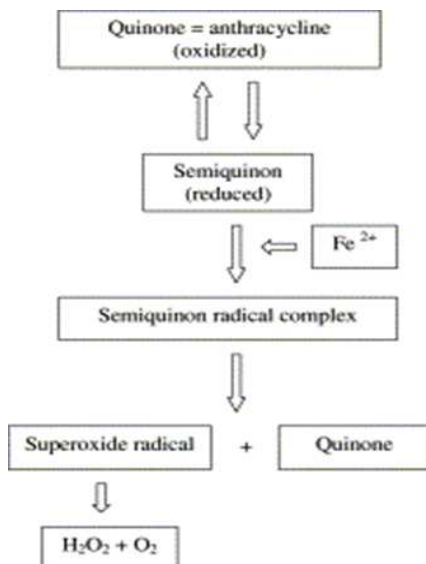
- z interkalacijo deoksiribonukleinske kisline (DNA), kar vodi v inhibicijo sintez DNA in ribonukleinske kisline (RNA);
- s poškodbo DNA preko inhibicije topoizomeraze II in posledično indukcijo apoptoze;
- s tvorbo prostih radikalov, ki povzroči poškodbe DNA ali lipidne peroksidacije;
- z alkiliranjem DNA;

- z vplivom na odvijanje DNA in helikazno aktivnost in
- z neposrednim membranskim učinkom (12).

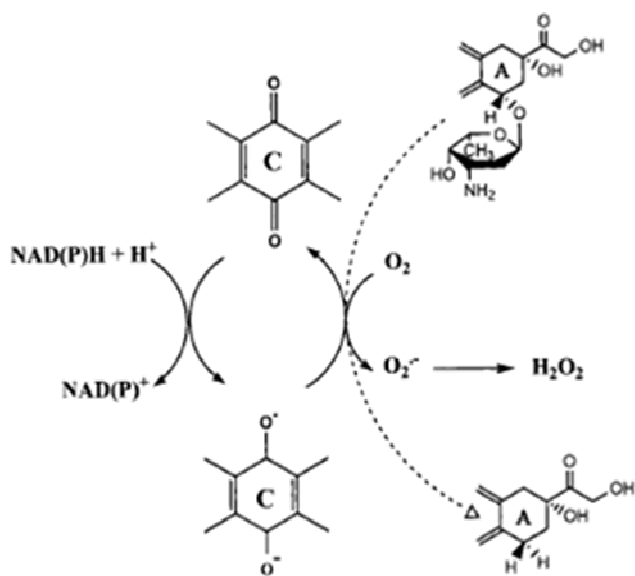
Glavni citotoksični učinek naj bi bil vezan na vpliv na delovanje topoizomeraze II, katere aktivnost se izrazito poveča v proliferirajočih celicah. Doksorubicin z interkalacijo DNA stabilizira kompleks med topoizomerozo II in DNA, kar povzroči zaustavitev podvajanja DNA na tej točki (13).

Antraciklini povzročajo CMP preko številnih mehanizmov. Izgubo miofibril bi lahko razložili z njihovim selektivnim zaviranjem izražanja genov za alfa-aktin, troponin, lahke verige 2 miozina in izoobliko M kreatinske kinaze. Na celičnem nivoju povzročajo poškodbo miocitov s tvorbo citotoksičnih prostih radikalov, dilatacijo endoplazmatskega retikuluma, otekanjem mitohondrijev, povečanim številom lizosomov, motnjo hemostaze kalcija, motnjo v srčnomišični adrenergični aktivnosti, s sproščanjem vazoaktivnih aminov, vakuolizacijo citoplazme in s tvorbo vnetnih citokinov (6, 12, 17). Po postnatalni starosti 6 mesecev se poškodbe miocitov ne morejo več popraviti s povečanjem števila mišičnih celic, zato se take okvare kompenzirajo s hipertrofijo teh celic (17).

Izsledki raziskav kažejo, da je poglavitno škodljivo delovanje AC posledica tvorbe kisikovih radikalov, ki povzročajo redukcijo kovinskih ionov (6, 13). S sprejemom elektrona na kinonsko strukturo nastane izredno reaktiven semikinon, ki tvori kompleks z železom (slika 3). Ta radikalski kompleks lahko preide v osnovno strukturo spojine z redukcijo molekularnega kisika. Ob tem se tvorijo reaktivne kisikove spojine, kot sta superoksidni anion in vodikov peroksid. To vodi do nastanka še reaktivnejših hidroksilnih radikalov, ki reagirajo še naprej. V tem procesu sodelujejo številni encimi, kot so npr. oksidoreduktaze NADPH (slika 4) (6, 12, 14). Srčno tkivo je zelo občutljivo za toksične učinke prostih radikalov, saj vsebuje le majhne količine pomembnih antioksidacijskih encimov kot so: katalaza, superoksidna dismutaza in glutationska peroksidaza (6, 14).



Slika 3: Mehanizem tvorbe radikalov (14).



Slika 4: Oksidacijsko–redukcijske reakcije AC (12).

Na pojav CHF in CMP vplivajo tudi kumulativni odmerki AC, predhodno ali sočasno obsevanje medpljučja, sočasna uporaba nekaterih drugih kardiotoksičnih citostatikov (npr. ciklofosfamida v visokem odmerku, mitomicina C, dakarbazina), spol, starost ob diagnozi, sočasno prisotna srčna bolezen ter čas sledenja (12, 15). Tveganje za razvoj CMP in CHF bistveno naraste, če se preseže maksimalni kumulativni odmek AC. Ta je v primeru DOX 450-550 mg/m² telesne površine za celotno življenjsko obdobje in 900-1000 mg/m²

za EPI (15, 16). Ker je občutljivost na AC tudi individualna, absolutno varna meja kumulativnega odmerka AC ne obstaja (19, 20).

1.2.2. Obsevanje

Pri HB obsevamo predvsem prizadeta področja telesa (4). Z RT apliciramo natančno določen odmerek sevanja na poprej opredeljen tarčni volumen tkiva, zato da čim bolj zmanjšamo poškodbe sosednjih zdravih tkiv (2). Najpomembnejši biološki učinek sevanja je poškodba DNA. Pri interakciji sevanja z DNA ločimo neposredne učinke, ki jih povzročijo neposredni zadetki verig DNA in posredne, ki so posledica delovanja prostih radikalov, nastalih po radiolizi vode, vezane na DNA oz. nukleoproteine. Posledica okvare DNA so točkovne mutacije in kromosomske aberacije. Pri velikih odmerkih sevanja so prizadete tudi druge biološko pomembne makromolekule. Na sevanje so bolj občutljive tiste celice, ki se živahno delijo in diferencirajo, pri čemer seveda uporabljajo velik del svoje DNA (2, 21).

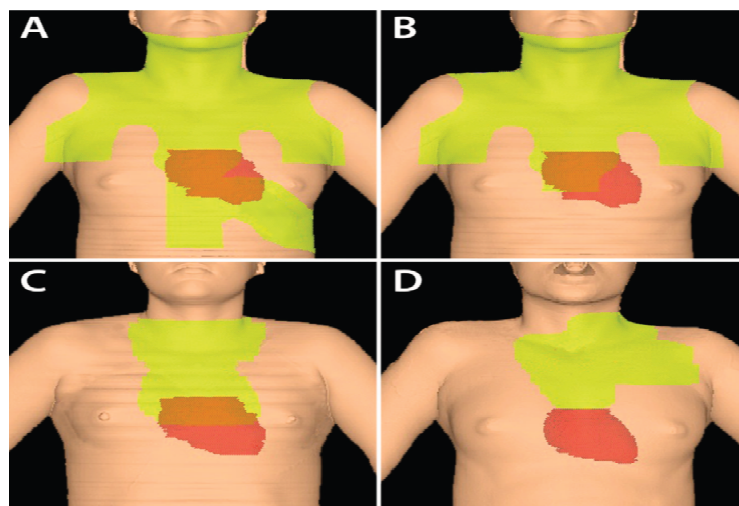
Neželene učinke RT glede na čas njihovega nastanka delimo na akutne, kasne in kronične. Pogostost pojavljanja in intenzivnost NU sta odvisni predvsem od dejavnikov povezanih z zdravljenjem, npr. od celokupnega kumulativnega obsevalnega odmerka, časa trajanja obsevanja, sočasne aplikacije nekaterih citostatikov in odnosa odmerek-volumen ter od dejavnikov povezanih z bolnikom, npr. različne občutljivosti tkiv posameznika za nastanek obsevalne poškodbe, starosti, prehranjevalnih navad, kajenja in morebitnih sočasnih bolezni. Akutni NU se razvijejo v hitro obnavljajočih se tkivih in se kažejo predvsem v obliki vnetja sluznic (mukozitis) in kože (dermatitis) v obsevanem področju, sprememb v delovanju žlez, izgubi občutka za okus in spremembi krvne slike.

V skupino kasnih ali kroničnih NU sodijo spremembe, nastale na organih kot so pljuča, ledvice, centralni živčni sistem, jetra in srce, pa tudi koža in sluznice. Posledično privedejo do okvare njihovih funkcij. Poškodbe so posledica delovanja ionizirajočega sevanja na žilno, vezivno in parenhimsko tkivno komponento obsevanega tkiva ter učinkov sproščenih citokinov in rastnih dejavnikov. Čas do nastanka poškodb je običajno precej dolg, je pa odvisen od velikosti odmerka ionizirajočega sevanja. Kasni NU se kažejo kot spremenjena pigmentacija in stanjšanje kože, nepravilno delovanje žlez,

hipovaskularizacija, razrast vezivja, nevrološke okvare, motnje koncentracije, siva mrena, pnevmonitis, fibroza pljuč, kronična obsevalna nefropatija, limfedem, CMP in drugo (2).

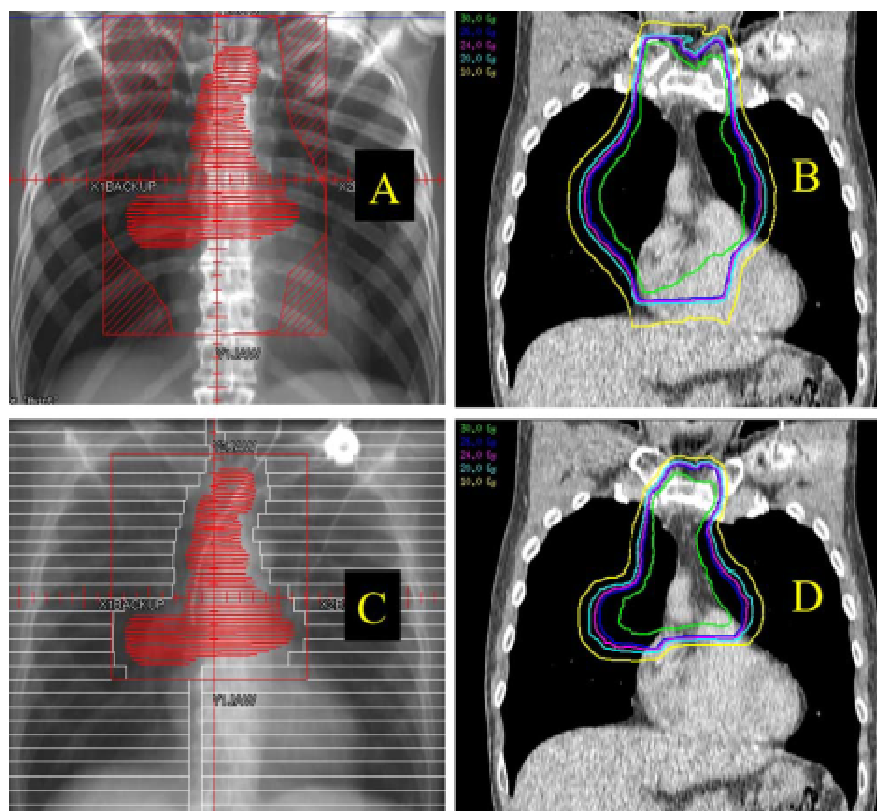
Med pomembne dejavnike, ki vplivajo na pojav bolezni srca, sodijo kumulativni odmerki ionizirajočega sevanja, volumen srca, ki se nahaja v obsevalnem polju ter tehnike obsevanja, ki se uporabljajo (22). Včasih so bolnike z limfomi obsevali z večjimi odmerki ionizirajočega sevanja na večjem volumnu telesa, kar je povzročalo večjo toksičnost na srcu in večjo pojavnost sekundarnih rakov (23).

Od uvedbe RT v zdravljenje HB do danes se je tehnika obsevanja zelo spremenila. V 60-ih letih 20. stoletja so uporabljali velika obsevalna polja, ki so poleg prizadetih bezgavčnih regij zajemala tudi sosednje, neprizadete. Tako je razširjeno plaščno polje zajemalo celoten vrat, pazduhi, celotno medpljučje, vranico ter para-aortne bezgavke. Kasneje so se, zahvaljujoč uvedbi sistemske KT, velikosti obsevalnih polj zmanjševale (sliki 5 in 6). V obsevalno polje so tako vključili le prizadete bezgavčne regije – t.i. IFRT (Involved-Field RT). Zadnja leta se je uveljavila tehnika obsevanja prizadetih bezgavk z varnostnim robom – t.i. INRT (Involved Nodal RT). Bolnike običajno obsevamo po zaključeni kemoterapiji. Z zmanjševanjem velikosti obsevalnega polja se je v zadnjih desetletjih zniževal tudi odmerek ionizirajočega sevanja, in sicer s 36-45 Gy na velikost odmerka 20 do 30 Gy oz. v nekaterih primerih celo do opustitve obsevanja ob souporabi KT (23, 24, 25).



A) razširjeno plaščno polje, B) plaščno polje, C) IFRT za predel medpljučja, D) INRT za predel medpljučja, spodnjega dela vratu in zgornjega dela pazduhe.

Slika 5: Velikosti obsevalnih polj glede na različne tehnike obsevanja (23).



Slika 6: Primerjava velikosti obsevalnega polja in volumna obsevanega srca pri uporabi tehnike IFRT (A in B) ali INRT (C in D). Obsevanje limfoma v medpljučju (tarčni volumen je prikazan v rdeči barvi). Sliki B in D prikazujeta razporeditev obsevalnega odmerka (24).

Večje tveganje za razvoj bolezni srca predstavljajo kumulativni odmerek sevanja nad 40 Gy, obseg obsevanega volumna srca nad 50% in starost bolnika ob zdravljenju manj kot 20 let (22). Celice srčnih mišic so precej odporne na neposredni učinek sevanja, medtem ko je drobno žilje srca nanj precej bolj občutljivo. Obsevanje primarno povzroči okvaro endotelijskih celic kapilar z endovaskularno proliferacijo in pospešeno aterosklerozo, kar vodi v ishemijo in posledično fibrozo intersticija (6, 22). Posledice obsevanja na srcu se lahko kažejo kot akutni in kronični perikarditis, perikardialni izliv, restriktivni perikarditis, koronarna bolezen srca, restriktivna CMP, bolezen srčnih zaklopk, motnje v sistemu prevajanja in le redko v obliki sekundarnih tumorjev srca (22).

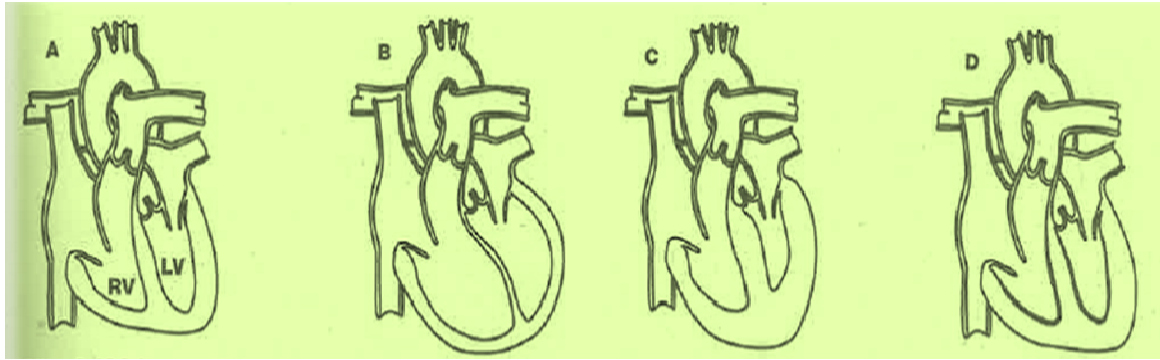
1.2.3. Obsevanje in terapija z antraciklini

Škodljivi učinki sočasnega zdravljenja z AC in obsevanjem na delovanje srca se seštevajo (20). »Antraciklini neposredno delujejo na srčno mišično celico, obsevanje pa primarno prizadene endotelij drobnega žilja in posledično povzroči ishemijo srčne mišice ter fibrozo« (6). Končna posledica delovanja obeh dejavnikov na srce je fibroza miokarda (6).

1.3. Najpogostejše okvare srca po zdravljenju HB

1.3.1. Kardiomiopatije

Kardiomiopatije so primarno bolezni srčne mišice in niso posledica bolezenskih sprememb drugih struktur srca. Po klasifikaciji Svetovne zdravstvene organizacije (WHO) CMP razdelimo na dilatativno, hipertrofično, restriktivno (slika 7), aritmogeno CMP desnega prekata in specifične CMP. Za **dilatativno CMP** je značilno povečanje srčnih votlin, oslabela sistolična funkcija levega prekata ali obeh prekatov. Kaže se predvsem s simptomi in znaki srčnega popuščanja, ki običajno napredujejo. Bolezen ima slabo prognozo. Pri **hipertrofični CMP** se pojavi hipertrofija levega, lahko tudi desnega prekata, kar ni posledica hipertenzije niti obstrukcije iztoka krvi iz desnega ali levega prekata. Večinoma gre za dedno bolezen, ki se v obdobju napredovanja kaže z znaki srčnega popuščanja. Za **restriktivno CMP** je značilna motnja v polnitvi prekata. Diastolični volumen prekata (desnega in/ali levega) je zmanjšan, sistolična funkcija pa je normalna ali le malo zmanjšana. Prisotna je intersticijska fibroza. Tudi ta motnja se kaže s simptomi in znaki srčnega popuščanja, predvsem kot utrujenost, nezmogljivost, težka sapa in težave zaradi tromboembolij. Zaradi motnje polnitve prekatov nastanejo: povečan centralni venski tlak, prekomerno polnjene vratne vene, povečana jetra, ascites in edemi. Bolezen ima zelo slabo prognozo. Pri **aritmogeni CMP** desnega prekata pride do napredujočega nadomeščanja zdravega miokarda v tem predelu srca z maščobnim in vezivnim tkivom. **Specifične CMP** nastanejo v povezavi z drugimi boleznimi srca ali sistemskimi boleznimi (4).



A – normalno srce, B – dilatativna CMP, C – hipertrofična CMP (oblika obstruktivne hipertrofične CMP), D – restriktivna CMP

Slika 7: Shematičen prikaz treh glavnih vrst CMP (26).

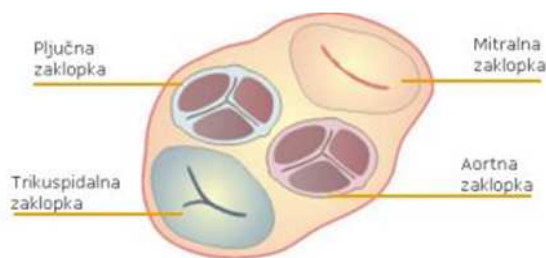
1.3.2. Srčno popuščanje

Pri srčnem popuščanju (HF) srce pri normalnem tlaku polnjenja ne zmore zagotavljati zadostnega pretoka krvi tkivom in organom v vseh fizioloških razmerah, ali pa ga lahko zagotovi le ob povišanih polnilnih tlakih ali povišani srčni frekvenci (4, 21). Za razvoj HF je ključna preobremenitev oz. okvara kardiomiocitov, ki povzroči upad črpalne sposobnosti miokarda in nezadostni minutni volumen srca. Srčno popuščanje delimo na sistolično, diastolično, akutno in kronično, levostransko, desnostransko ter obojestransko. Pri **sistoličnem** HF je poglavitna motnja oviran iztisk. Za **diastolično** HF je značilna ovirana diastolična polnitev (21). Pri **desnostranskem** HF opazamo napete vratne vene, edeme in povečana jetra. Za **levostransko** HF sta značilni dispneja ob naporu ali celo v mirovanju in ortopneja. **Akutno** HF se razvije v kratkem času (npr. pri miokardnem infarktu), medtem ko se pri **kroničnem** HF znaki in simptomi pojavljajo postopno in vodijo do okvare črpalne funkcije srca. Pri tem je zaradi učinkovitih kompenzacijskih mehanizmov zmanjšana črpalna sposobnost srca lahko dolgo časa prikrita. Kontraktilnost srca se lahko izboljša s kompenzacijsko hipertrofijo miokarda. Z zadrževanjem soli in vode v ledvicah se poveča volumen zunajcelične tekočine, ki dolgoročno poveča polnitev srca. Nevrohormonska kompenzacijska aktivacija dolgoročno povzroča spremembe miocitov in razrast vezivja v srčni mišici. Kljub temu ti mehanizmi sčasoma pripeljejo v patološko preoblikovanje prekata, propad kardiomiocitov in kliničnega izražanja HF, ki še nadalje zmanjšuje črpalno sposobnost srca. Najpomembnejši simptomi in znaki HF so: dispneja ob

naporu, paroksizmalna nočna dispneja, ortopneja, utrujenost, zmanjšana telesna zmogljivost, otekanje, nikturija, obojestranski bazalni piki nad pljuči, prekomerno polnjene vratne vene, slišen tretji ton, tahikardija, vtisljive otekline nog, hladne ekstremitete, periferna cianoza, povečana jetra in ascites. Glede na napredovanje bolezni bolnike razdelimo v enega od štirih funkcionalnih razredov, skladno s klasifikacijo New York Heart Association (NYHA) (4, 21).

1.3.3. Bolezni srčnih zaklopk

Naloga zdravih srčnih zaklopk je omogočiti neoviran, enosmeren tok krvi skozi srce v arterije. V srcu sta dve atrioventrikularni zaklopki, in sicer trikuspidalna med desnim preddvorom (DA) in desnim prekatom (DV) ter mitralna, ki se nahaja med levim preddvorom (LA) in levim prekatom (LV). Poleg teh dveh sta prisotni še dve semilunarni zaklopki, aortna in pljučna (4, 27, 28). Vrste in izgled srčnih zaklopk prikazujeta sliki 8 in 9.



Slika 8: Vse srčne zaklopke (10).



Slika 9: Izgled odprte in zaprte pljučne oziroma aortne zaklopke (10).

Bolezni srčnih zaklopk so lahko prirojene ali pridobljene in se kažejo kot insuficienca zaklopk, stenoza zaklopk ali kombinacija obeh hib (4, 27, 28). Insuficienca srčne zaklopke ne omogoča več popolne upornosti proti retrogradnemu toku krvi, zato se del celotnega utripnega volumna krvi vrne v izhodiščni predelek. Ta del volumna se imenuje regurgitacijski utripni volumen. V prekatu, kamor zateka regurgitacijski utripni volumen, se povečata volumen krvi in tlak, zaradi česar je prekat volumsko preobremenjen. Pri stenozni se zmanjša prečni presek ustja zaklopke, kar povzroči povečan upor proti toku krvi skozi njo ter povečan turbulentni tok, ki ga pri avskultaciji slišimo kot šum. **Mitralna stenoza** je zoženje mitralne zaklopke, ki je rezultat zadebelitve, fibroze ter zlepljanja

njenih loput in hord. Posledično lahko pride do hipertrofije in dilatacije LA, atrijske fibrilacije, atrijskih trombov in embolizma, pljučnega edema ter sekundarne pljučne hipertenzije in preobremenitve desnega ventrikla. Pri **mitralni insuficienci** zaklopka prepušča kri nazaj iz LV v LA, zaradi česar se povečata volumen in tlak v LA. Ker kri ne mora več normalno pritekati iz pljuč v srce, se posledično zviša tlak v pljučnem žilju, kar še dodatno obremeni desno stran srca. Bolezen lahko poteka kronično ali akutno. Pojavijo se lahko težka sapa, zmanjšana zmogljivost in utrujenost. Kasneje nastopijo vsi znaki HF. Pri **trikuspidalni stenozi** se zaradi povišanega tlaka ter obremenitve razširi in zadebeli DA. Pojavijo se lahko periferne otekline in napolnjenost vratnih ven. Za **trikuspidalno insuficienco** je značilen povečan volumen krvi v DA, kar se kaže z nabrekli in utripajočimi vratnimi venami, z dispnejo in postopnim otekanjem, ki vodi v srčno vodenico. Pri **aortni stenozi** se poveča upor toku krvi skozi aortno zaklopko, zaradi česar se kompenzatorno zviša tlak v LV, to pa pripelje do hipertrofije LV. Znaki in simptomi te bolezni so dispneja, angina pectoris in sinkopa (klasična triada), vendar ni nujen sočasen nastop vseh treh hkrati. Zaradi povratnega toka krvi iz aorte prek zaklopke v LV se pri **aortni insuficienci** kompenzatorno poveča celotni utripni volumen LV, in sicer zaradi raztegnitve prekata v diastoli in hipertrofije LV. Težave povezane s HF izraziteje nastopijo šele proti koncu poteka bolezni. **Stenoza pljučne zaklopke** je najpogostejše prirojena. **Insuficienca pljučne zaklopke** pa povzroča povečanje DV in DA. To lahko vodi do popuščanja DV, ki pri bolnikih povzroča hitro utrujenost in palpitacije (4, 27, 28).

1.4. Preiskovalne metode

Preiskovalne metode za oceno strukture in delovanja srca, ki jih uporabljamo za spremljanje poznih posledic po zdravljenju HB, so anamneza, fizikalni pregled, elektrokardiografija (EKG), obremenitveno testiranje na sobnem kolesu in ehokardiografija (29).

1.4.1. Anamneza

Iz podatkov, ki nam jih pove bolnik sam ali njegovi svojci, lahko izvemo za simptome in znake različnih bolezni srca. Bolnik pove, kakšne so njegove trenutne težave, npr. težave z

dihanjem, slabša telesna zmogljivost, utrujenost in morebitni neprijetni občutki v predelu srca (bolečina, palpitacije, itd.). Pridobljeni podatki naj bi bili čim bolj kvantitativni. Pomembna sta tudi opis okoliščin, v katerih nastane določen simptom, ter hitrost njegovega nastanka. V anamnezo so vključeni tudi podatki o zdravilih, ki jih bolnik prejema, o sočasnih kroničnih in prebolelih boleznih, družinski anamnezi in razvadah. Za primerljivost pridobljenih podatkov uporabljamo splošno sprejeto klasifikacijo NYHA. Ta glede na pojav prsne bolečine ali občutka težkega dihanja bolnike razvršča v štiri funkcijske razrede:

1. razred: Ni omejitve aktivnosti, bolniki so asimptomatski ali pa imajo simptome le ob hudih naporih.
2. razred: Ni omejitve pri vsakodnevnih aktivnostih, težave se pojavijo le pri večjih naporih in v mirovanju ponehajo.
3. razred: Simptomi omejujejo vsakodnevna opravila (kuhanje, umivanje), počitek pa jih pomiri.
4. razred: Vsaka aktivnost je zelo omejena, bolnik je vezan na sedenje ali ležanje in ima simptome tudi v mirovanju (4, 28, 30).

1.4.2. Fizikalni pregled

Pri fizikalnem pregledu smo pozorni na telesno konstitucijo in držo telesa, opazujemo barvo kože in sluznic, izmerimo arterijski tlak, tipamo arterijski pulz in ocenimo frekvenco ter ritmičnost dihanja. Z opazovanjem vratnih ven ocenimo dogajanje na desnem delu srca. Izvedemo inspekcijo in palpacijo prsnega koša, trebuha in prekordija ter avskultacijo slednjega, pri čemer iščemo dodatne tone, tleske, šume ali perikardialno trenje (4, 28, 30).

1.4.3. Elektrokardiografija (EKG)

Elektrokardiografija je grafični zapis električne aktivnosti srčne mišice, ki pokaže lego srca, razširitve in zadebelitve njegovih posameznih delov, obremenitev atrijev, motnje prevajanja, motnje srčnega ritma in ishemično spremembo srčne mišice. Posnamemo vseh

dvanajst odvodov. Metoda je neinvazivna, hitra, enostavna in poceni ter edina omogoča odkrivanje aritmij, motenj prevajanja in merjenje intervala QT (4, 28, 30).

1.4.4. Obremenitveno testiranje na sobnem kolesu

Obremenitveno testiranje uporabljamo za: preverjanje srčne zmogljivosti, ugotavljanje prisotnosti ishemične bolezni srca, načrtovanje telesnih aktivnosti, oceno uspešnosti zdravljenja in za oceno delazmožnosti bolnikov z ishemično boleznijo srca. Pri tem ocenjujemo telesno zmogljivost, porabo kisika v srčni mišici in miokardno prekrvitev. V času obremenitve preiskovancu na vsaki težavnostni stopnji merimo frekvenco srca, krvni tlak in neprekinjeno snemamo EKG. Med obremenitvijo pride do povišanja srčne frekvence, povečanega pretoka krvi, porasta sistoličnega krvnega tlaka ter sprememb spojnice in intervalov EKG. Diastolični krvni tlak običajno ostane nespremenjen oz. se nekoliko zmanjša. Med pomembne kazalce telesne zmogljivosti spada celotna poraba kisika v telesu. To je količina kisika, ki ga preiskovanec lahko prevzame iz vdihanega zraka med obremenitvijo. Dokaj zanesljiv kazalec porabe kisika v srčni mišici je dvojni produkt, ki predstavlja zmnožek frekvence srca in sistoličnega krvnega tlaka. Glede na velikost obremenitve ločimo maksimalno, submaksimalno in s simptomi omejeno testiranje, ki traja od 6 do 12 minut. Obremenitveno testiranje poveča občutljivost nekaterih drugih metod za preiskovanje delovanja srca (4, 28, 30).

1.4.5. Ehokardiografija

Ehokardiografija je ultrazvočna preiskava srca in je najpogostejše uporabljena diagnostična metoda za ocenjevanje delovanja srca v okviru sledenja poznih posledic zdravljenja z AC in/ali obsevanjem (8). Ločimo dvodimenzionalno in Dopplersko ehokardografijo, ki dajeta podatke o: anatomiji srca (natančna ocena velikosti posameznih srčnih votlin in struktur, debeline srčnih sten, sprememb na srčnih zaklopkah ter debeline osrčnika), delovanju srca (delovanje zaklopk, sistolična in diastolična funkcija), krvnem pretoku v srcu in o večjih žilah. Poznamo še enodimenzionalno, kontrastno in transezofagealno ehokardiografijo. Pri dvodimenzionalni ehokardiografiji ultrazvočni snop niha v določeni ravnini. Aparat analizira zbrane odbite signale v številne slike, ki nam omogočajo opazovanje gibanja

srčnih struktur. Z Dopplersko ehokardiografijo merimo hitrost krvnega pretoka, ugotavljamo ustreznost tesnenja zaklopk in lahko postavimo diagnozo številnih bolezni srca (4, 28, 30). Relativno novo ehokardiografsko tehniko predstavlja tkivno dopplersko odslikavanje (TDI), pri katerem lahko izmerimo hitrosti gibanja srčne mišice v segmentu, ki ga opazujemo (8, 33). To je zelo dobra preiskava za ugotavljanje sistolične in diastolične disfunkcije LV (8). Rezultati metaanalize o učinkovitosti TDI pri bolnikih z diagnozo koronarno arterijske bolezni kažejo, da ima ta oblika ehokardiografije vlogo tudi pri ocenjevanju koronarne arterijske bolezni (31). Ker je ehokardiografija popolnoma neboleča, neškodljiva in razmeroma poceni metoda, je nepogrešljiva v diagnostiki CMP (4, 28, 30).

Poleg omenjenih metod, ki se jih rutinsko poslužujemo pri sledenju kasnih posledic na srcu, lahko po potrebi uporabljamo tudi druge, npr.: rentgenske preiskave srca, radioizotopsko ventrikulografijo, kateterizacijo srca, jemanje in pregled biopsij endomiokarda, angiokardiografijo, računalniško tomografijo in magnetno resonanco (4, 6, 28).

1.5. Preprečevanje okvar na srcu

1.5.1. Spremljanje bolnikov, zdravljenih s kardiotoksičnimi zdravili

Že pred začetkom zdravljenja s kardiotoksično terapijo je potrebno s pomočjo preiskovalnih metod opredeliti morebitne dejavnike tveganja za razvoj bolezni srca. V skupini ogroženih bolnikov (visoki odmerki kardiotoksičnih citostatikov, sočasno obsevanje medpljučja, starost, predhodne bolezni srca,...) je potrebno spremljati stanje srca tako med kot po končanem zdravljenju ter pravočasno ukrepati. Ne glede na prisotnost dejavnikov tveganja, odkritih s temeljito anamnezo in usmerjenim kliničnim pregledom, naj bi pri vsakem bolniku pred začetkom in po koncu tovrstnega zdravljenja opravili še: EKG, ehokardiografijo in določitev serumske koncentracije možganskega natriuretičnega peptida (oz. NT-proBNP), ki je zanesljiv kazalnik nevrohormonske aktivacije srčnega popuščanja (32).

1.5.2. Preprečevanje okvare srca, povzročene z AC

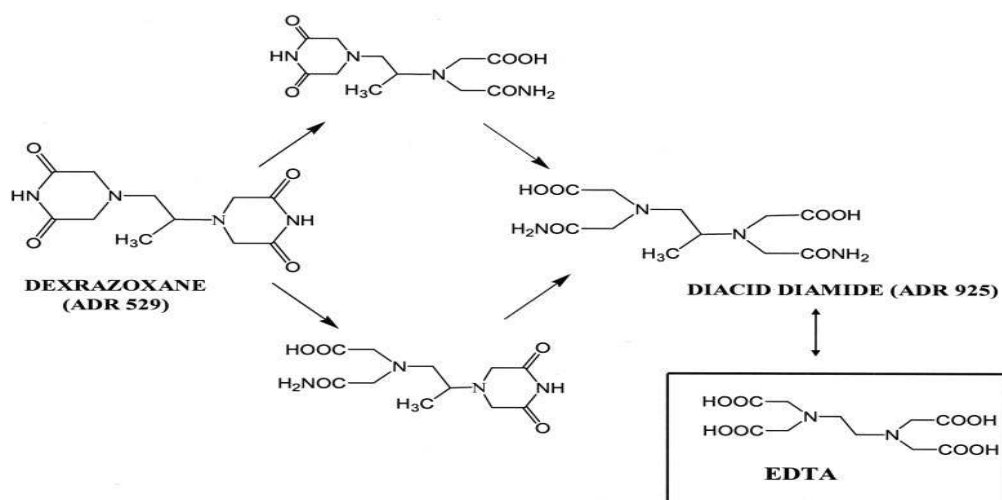
Poleg velike terapevtske učinkovitosti imajo AC tudi resne škodljive NU na srce, ki se lahko pojavijo že med samim zdravljenjem ali pa mnogo let po njem. Incidenca z AC povzročenega simptomatskega ali asimptomatskega srčnega popuščanja narašča tudi z daljšim opazovalnim obdobjem (12). V nekaterih raziskavah so poročali o različnih kardioprotektivnih učinkovinah, analogih AC ter o različnih načinih aplikacije AC, s katerimi bi lahko zmanjšali oz. preprečili njihovo kardiotsičnost (11, 12, 14).

Izsledki raziskave, ki jo je opravil Legha s sodelavci pri odraslih bolnikih, kažejo, da aplikacija kumulativnega odmerka 600 mg/m^2 DOX v obliki počasne intravenske infuzije, ki traja 48-96 ur, v primerjavi s kratkotrajno 15-minutno aplikacijo v bolusu, pri njih povzroči manj morfoloških sprememb na srcu in manj CHF. Pri tem pa se odziv tumorja na zdravlilo ne zmanjša (12). Kaže, da maksimalni koncentraciji (C max) v plazmi in v tkivih bolj kot površina pod krivuljo (AUC), lahko določata razvoj kronične kardiotsičnosti (12). Razdeljeni odmerki in podaljšani infuzijski čas zmanjšata plazemski vrh, podaljšata izpostavljenost in vzdržujeta AUC. Klinične študije kažejo, da naj bi znižanje nivoja plazemskega vrha imelo ugodne učinke na zmanjšanje kardiotsičnosti, še zlasti akutne (17).

Razvoj liposomske zdravilne oblike DOX in DNR omogoča njuno prednostno prerazporeditev v tumorskih celicah, kar seveda zmanjša pojavnost srčnih in sistemskih stranskih učinkov (34, 35). Liposomi namreč prednostno prehajajo v tkiva s pomočjo fagocitnih retikuloendotelijskih celic in preko sinusoidnega kapilarnega sistema. Prehodi preko kontinuiranih kapilar, ki se nahajajo v skeletnih in srčnih mišicah, pa so zanje oteženi. Tako je dosežen zmanjšan prevzem liposomskega DOX v srčno-mišične celice (14). Zdravilna oblika, ki vsebuje AC v liposomih omogoča zmanjšan volumen distribucije in zmanjšan očistek, podaljšani razpolovni čas, omejeno pretvorbo v aglikone ali alkoholne metabolite, prednostno kopičenje zdravilne učinkovine v določenih predelih (tumorskih celicah) in njeno omejeno vstopanje v celice zdravih tkiv z normalnimi endotelijskimi membranami (12). Na trgu dostopna DOX in DNR v liposomski zdravilni obliki sta: Liposomal daunorubicin (DaunoXome®) in Liposomal doxorubicin (Caelyx®, Myocet®) (34, 35).

Naslednji način zaščitne strategije omogoča uporaba učinkovin za zmanjšanje kardiotoksičnosti AC. Mednje sodijo antioksidanti (AOX), ki naj bi zaščitili kardiomiocite pred reaktivnimi kisikovimi spojinami (ROS). Najpogosteje uporabljeni antioksidanti so: probukol, melatonin, vitamini (A, E in C) in spojine, ki vsebujejo tiolno reducirajočo skupino (glutation, N-acetilcistein, S-alilcistein). V splošnem te spojine ne motijo delovanja AC v tumorskih celicah (12). Na žalost pa je delovanje AOX precej omejeno in ne kaže pomembnejše kardioprotektivne zaščite. V nekaterih kliničnih raziskavah uporaba N-acetilcisteina in vit. E ni pokazala prav nobenega kardioprotektivnega učinka (12, 14). Poleg AOX sodijo v to skupino še kelatorji železa, ki preprečujejo tvorbo radikalov. Glavni predstavnik je deksrazoksan (11, 12, 14). Njegova uporaba je odobrena tako s strani ameriškega vladnega urada za zdravila in prehrano (FDA) kot evropske agencije za zdravila (EMA). Njegova uporaba je upravičena in priporočena za bolnice z napredovalim rakom dojke, ki so predhodno prejele kumulativni odmerek DOX, 300 mg/m² ali EPI, 540 mg/m² in potrebujejo dodatno zdravljenje z AC (36, 37). Ker pa so študije uporabe deksrazoksana pokazale številne NU in kar trikratno povečanje tveganja za nastanek sekundarnih rakov, kot sta mieloidna levkemija ter mieloidisplastični sindrom, EMA ne dovoljuje njegove uporabe pri otrocih in mladostnikih. Tudi FDA ne odobrava njegove uporabe pri otrocih, razen v primeru aplikacije »off-label« pri tistih z visokim tveganjem za poškodbe srca (36, 37). Deksrazoksan apliciramo intravensko v obliki počasne injekcije ali hitre infuzije, in sicer pred uporabo DOX. Običajno je njegov odmerek 10-krat večji od odmerka DOX, kar seveda omejuje njegovo uporabo (14). Pri kombinaciji deksrazoksana z DOX v razmerju 10:1 so opazili večjo miotoksičnost. Ta se običajno pokaže v obliki nevtropenije 3. ali 4. stopnje, zato je pri odmerjanju potrebna previdnost (12).

Deksrazoksan ima bisketopiperazinsko strukturo, ki razmeroma hitro, a postopno hidrolizira do diacid diamida (slika 10). Ta strukturno spominja na EDTA in veže železove ione ali koordinira nastanek kompleksa AC/železo (12).



Slika 10: Dvostopenjska hidroliza deksrazoksana do diacid diamida, ki je strukturno podoben EDTA (12).

Eden od možnih načinov zmanjšanja kardiotoksičnosti je tudi uporaba analogov AC, ki naj bi imeli enako protitumorsko učinkovitost, a manjšo kardiotoksičnost. Idarubicin naj bi bil manj kardiotoksičen, a ima žal slabši protitumorski učinek kot DOX (6).

1.6. Zdravljenje okvar na srcu

Tudi pri asimptomatskih bolnikih, ki so bili ozdravljeni od HB pred mnogimi leti, lahko z ustrezno preiskovalno metodo diagnosticiramo različne patologije na srcu. Zdravljenje nekaterih srčnih bolezni, ki jih odkrijemo z ehokardiografijo, lahko koristi tem bolnikom. Taka primera sta npr. zdravljenje z antibiotično profilakso pri bolezni zaklopk ali terapija z zaviralci angiotenzinske konvertaze (inhibitorji ACE) pri disfunkciji LV. Tudi zdravljenje nekaterih bolezni, ki predstavljajo dejavnike tveganja za kardiovaskularna obolenja, kot so hiperlipidemija, arterijska hipertenzija in sladkorna bolezen, lahko zmanjša začetno stopnjo srčne okvare ter upočasni napredovanje bolezni (38).

Zdravljenje **kroničnega srčnega popuščanja** temelji na terapiji osnovne bolezni. Način zdravljenja je neposredno povezan s stopnjo napredovanja bolezni. Pri blagi obliki lahko bolezen zdravimo tako z nefarmakološkimi ukrepi kot z uporabo zdravil. Pri napredovalem srčnem popuščanju pa so potrebne invazivne in kirurške metode zdravljenja. Med nefarmakološke ukrepe sodijo omejitev dnevnega vnosa soli in tekočin, redna telesna aktivnost, znižanje prekomerne telesne mase, omejitev uživanja alkoholnih pijač in

opustitev kajenja. Z zdravili pa želimo zmanjšati simptome in bolnikom podaljšati življenje. Tako z uporabo diuretikov, inhibitorjev ACE, zaviralcev angiotenzinskih receptorjev II, vazodilatatorjev, inotropnih zdravil in digitalisa, dosežemo predvsem zmanjšanje simptomov. Z inhibitorji ACE, zaviralci angiotenzinskih receptorjev II, zaviralci aldosterona in blokatorji receptorjev beta pa zmanjšamo tudi stopnjo umrljivosti. Omenjena zdravila lahko uporabljamo posamično ali v kombinacijah. Smiselna je uporaba kombinacije takih zdravil, ki imajo različen mehanizem delovanja, saj s tem dosežemo večjo farmakološko učinkovitost in manj neželenih učinkov (26, 39).

Dilatativno CMP zdravimo skladno s sprejetimi načeli zdravljenja srčnega popuščanja. Pri pojavu atrijske fibrilacije je potrebna tudi antikoagulantna zaščita. V primeru, ko z nefarmakološkimi in farmakološkimi ukrepi bolezní ne moremo nadzorovati, je nujna presaditev srca. Na zdravljenje **hipertrofične CMP** ugodno vplivajo blokatorji receptorjev beta in antagonisti kalcija. Če je tako zdravljenje neuspešno, je potrebno kirurško stanjšanje ali alkoholna ablacija dela hipertrofiranega prekatnega pretina. Zdravljenje **restriktivne CMP** temelji na sprejetih načelih zdravljenja HF. Pri tej obliki CMP se namreč pogosto pojavijo motnje srčnega prevajanja, ki zahtevajo vstavev srčnega spodbujevalnika. Presaditev srca pa pride v poštev le v nekaterih primerih (26).

Pri vseh boleznih zaklopk je potrebna preventivna antibiotična zaščita pred infekcijskim endokarditisom. Zdravljenje **aortne stenoze** z zdravili v večini primerov ni učinkovito, zato je pri večini odraslih bolnikov potrebna menjava aortne zaklopke. Kirurško zdravljenje je tudi edino uspešno pri hudi **kronični insuficienci aortne zaklopke**. Določene skupine bolnikov zdravijo z inhibitorji ACE. Asimptomatski bolniki s **stenozo mitralne zaklopke** potrebujejo le antibiotično zaščito, kirurški poseg na zaklopki pa je potreben le v primerih velikega tveganja za tromboembolije. Bolnikom z zmerno ali blago stenozo mitralne zaklopke, ki nimajo težav, priporočamo le omejitev telesnih naporov. V primeru pojava fibrilacije preddvorov je potrebna ureditev srčnega ritma in antikoagulantna terapija. V določenih primerih je potrebno tudi kirurško zdravljenje in sicer s perkutanim balonskim širjenjem mitralne zaklopke ali z valvulektomijo oziroma menjavo zaklopke. Asimptomatske bolnike z **insuficienco mitralne zaklopke** le redno spremljamo ehokardiografsko. Pacienti s fibrilacijo preddvorov potrebujejo antikoagulantno zaščito. Pri vzročnem zdravljenju s kirurško valvuloplastiko lahko popravijo mitralno zaklopko, če pa to ni mogoče, jo je potrebno zamenjati. V primeru, da

bolnik ni operabilen, ga zdravimo po veljavnih načelih terapij HF. Izboljšanje **stenoze trikuspidalne zaklopke** dosežemo z diuretiki. Pri simptomatskih bolnikih zaklopko lahko razširijo z balonsko dilatacijo. V kolikor ta ni uspešna, je potrebna kirurška valvulektomija ali menjava zaklopke. Blage znake **insuficience trikuspidalne zaklopke** zdravimo z diuretiki, težje oblike pa kirurško z valvuloplastiko, anuloplastiko ali menjavo zaklopke. Simptomatsko **stenozo pulmonalne zaklopke** lahko v večini primerov zdravimo s perkutano balonsko dilatacijo. Hujše oblike **insuficience pulmonalne zaklopke** zdravimo kirurško z vstajem homografa (zaklopka nesorodnega umrlega darovalca) (26).

Najpogosteje uporabljana zdravila pri boleznih srca

Diuretiki: so osnovna zdravila za zdravljenje znakov srčne kongestije. Pri HF se običajno uporabljajo diuretiki Henleyeve zanke (26).

Blokatorji receptorjev beta: zmanjšujejo nevrohormonsko aktivacijo, uporabljamo pa jih pri povišanem arterijskem krvnem tlaku, v vseh fazah ishemične bolezni srca, za preprečevanje usodnih zapletov pri akutnem miokardnem infarktu in po njem, za zdravljenje motenj srčnega ritma in pri zastojnem HF (39, 26, 13).

Antagonisti kalcijevih kanalčkov: selektivno zavirajo pretok kalcijevih ionov skozi napetostne kalcijeve kanalčke v celicah srčne mišice in gladkih mišic žil. Uporabljamo jih za zdravljenje visokega krvnega tlaka ter kot antiaritmike in preprečevalce angine pectoris (13, 39).

Kardiotonični glikozidi: povečajo aktivnost vagusa in inhibirajo Na/K črpalko. Uporabljamo jih za zdravljenje HF pri bolnikih, ki imajo kljub optimalni terapiji z diuretiki in inhibitorji ACE še vedno težave (13).

Inhibitorji ACE: zavirajo encim angiotenzinsko konvertazo, ki katalizira pretvorbo angiotenzina I v angiotenzin II, in s tem zmanjšajo razgradnjo bradikina. Znižajo povišan arterijski krvni tlak, zmanjšajo hipertrofijo in fibrozo levega prekata, povečajo koronarni pretok, preprečujejo toleranco za nitrate, zmanjšajo umrljivost po srčnem infarktu ter upočasnijo napredovanje ledvične okvare, ki je posledica sladkorne bolezni ali drugih vzrokov (13, 26, 39).

Antagonisti receptorjev angiotenzina II: povzročijo širitev žil, povečajo izločanje soli in vode preko ledvic ter zavirajo rast celic gladkih mišic. Indikacije za njihovo uporabo so podobne kot pri inhibitorjih ACE. Uporabljamo jih predvsem pri arterijski hipertenziji, srčnem popuščanju in diabetični nefropatiji (13, 39).

Vazodilatatorji: uporabljamo jih pri zdravljenju koronarne bolezni ter pri CHF za povečanje praga dispneje ali za preprečevanje nočne dispneje. Organski nitrati povzročijo vazodilatacijo s sproščanjem dušikovega oksida iz L-arginina (26).

1.7. Spremljanje kasnih posledic zdravljenja

Pri bolnikih, ki so preživel HB, je eden izmed najpogostejših vzrokov pozne smrti resen srčni dogodek (40). Taki bolniki imajo večje tveganje za razvoj poznih kardiovaskularnih zapletov. Veliko bolnikov pa je brez simptomov, kljub prisotnosti različnih kardiovaskularnih obolenj. Za spremljanje teh še vedno nimamo natančnih smernic. Avtorji v različnih raziskavah predlagajo spremljanje tako asimptomatskih kot simptomatskih bolnikov (41). Kdaj začeti in kako pogosto spremljati tovrstne paciente, je odvisno od različnih dejavnikov, kot so: starost bolnika ob začetku zdravljenja, prejeti kumulativni odmerki AC, obseg obsevanja, ki vključuje predel srca, pojav srčne bolezni pred ali med terapijo in/ali prisotnost dejavnikov tveganja za kardiovaskularne bolezni (hipertenzija, hiperholesterolemija, sladkorna bolezen, debelost, kajenje, pozitivna družinska anamneza za kardiovaskularne bolezni) (41, 42).

Sledenje kasnim posledicam po zdravljenju raka v otroštvu in adolescenci na Onkološkem inštitutu Ljubljana (OIL)

Na OIL od leta 1986 deluje ambulanta za sledenje kasnim posledicam pri mladostnikih, starih nad 16 let, ki so se v otroštvu zdravili zaradi raka. Dobro sodelovanje pediatričnih onkologov in onkologov za odrasle je omogočilo spremljanje in odkrivanje kasnih posledic omenjenega zdravljenja, kar predstavlja korist tako za bolnike kot tudi za zdravnike. Raziskovalni projekt »Kasne posledice po zdravljenju raka v otroštvu« od leta 1993 financira Ministrstvo za znanost in tehnologijo. Vanj so vključeni mladostniki stari nad 16 let, ki so se v starosti od 0 do 16 let zdravili zaradi raka in so od zaključitve njihovega

zdravljenja minila vsaj tri leta. Program izvajajo onkologi radioterapevti in raziskovalci ter drugi sodelujoči specialisti. Pregled v ambulantni obsega anamnezo, klinični pregled in testiranje delovanja žlez z notranjim izločanjem. Glede na vrsto zdravljenega malignega obolenja v otroštvu in načina zdravljenja, se pri ustreznih specialistih opravijo tudi natančnejši pregledi nekaterih organov (srce, pljuča, ledvica, gibala, oči, zobovje, dojke, itd.). Preiskovanci opravijo tudi pregled pri psihologu (43, 44).

Prvotni cilji tega projekta so:

- identificirati kasne čustvene in psihosocialne posledice zdravljenja;
- analizirati povezavo kasnih posledic s kliničnimi dejavniki, kot je npr. starost bolnika ob diagnozi ter naknadno ovrednotiti načine zdravljenja in začetne diagnoze;
- na osnovi ugotovitev poskušati preprečiti neželene posledice s spremembami načinov zdravljenja, zdraviti kasne posledice, nuditi pomoč pri vključevanju v normalno življenje, analizirati rezultate študije in jih vključiti v učni načrt medicinskega izobraževanja.

Poudarek je tudi na spremljanju kasnih somatskih učinkov zdravljenja, to je sprememb na organih, sekundarnih tumorjev, intelektualnih sposobnosti in psihosocialnega statusa (44).

Infrastrukturni program »Doživljenjsko spremljanje preživelih od raka v otroštvu in mladosti in translacijske raziskave« pa omogoča spremljanje kasnih posledic pri nekdanjih bolnikih, ki so se zdravili zaradi raka v starostnem obdobju od 16 do 30 let, saj imajo ti pred seboj še dolgo pričakovano življenjsko dobo. Ta program financira Javna agencija za raziskovalno dejavnost Republike Slovenije (ARRS) (43).

Rezultati raziskav v okviru infrastrukturnega programa bi lahko pomembno prispevali k širitvi znanja o pojavnosti kasnih posledic in o dejavnikih tveganja za njihov nastanek po zdravljenju raka. Objavljenih študij o kasnih posledicah po zdravljenju raka pri bolnikih, ki so bili v času terapije stari od 16 do 30 let, v mednarodnem merilu praktično ne zasledimo (43).

Pri sledenju poznih posledic je zelo pomembno, da jih čimpreje odkrijemo, po možnosti že v obdobju, ko bolnik še nima težav ter jih z ustreznimi ukrepi skušamo zmanjšati ali odpraviti. Tako lahko izrazito izboljšamo kakovost življenja tovrstnih pacientov (43).

2. NAMEN DELA

Zdravljenje Hodgkinove bolezni lahko povzroči takojšnje ali kasne posledice na srcu. Podatki iz onkološke literature kažejo, da bo več kot polovica bolnikov, ki so se zdravili z AC, v 10 do 20 letih po terapiji razvila določeno stopnjo srčne disfunkcije. Med njimi jih bo okoli 5% razvilo očitne znake srčnega popuščanja (45). Različne raziskave navajajo, da lahko z zgodnjim odkrivanjem posledic zdravljenja Hodgkinove bolezni in s takojšnjim ustreznim zdravljenjem, v določenih primerih dosežemo popolno okrevanje, v nekaterih situacijah pa preprečimo napredovanje ali upočasnitev napredovanja bolezni srca. Zato je zelo pomembno spremljanje bolnikov po zdravljenju in zgodnje odkrivanje morebitnih okvar srca.

Delovni načrt

V diplomski nalogi bomo v izbrani populaciji bolnikov ugotavljali pojavnost okvar srca in ustreznost dosedanjega načina spremljanja kasnih posledic po zdravljenju. Na podlagi dobljenih izsledkov in s pomočjo podatkov iz številnih študij bomo oblikovali priporočila za sledenje kasnim posledicam na srcu pri bolnikih, ki so se zdravili zaradi Hodgkinove bolezni v mladi odrasli dobi.

3. PREISKOVANCI IN METODE

3.1. Vrsta raziskave

Izvedli smo retrospektivno populacijsko raziskavo. V ta namen smo zbrali podatke za populacijo bolnikov, ki so se zaradi HB zdravili v starosti od 16 do 30 let med leti 1980 in 1995.

3.2. Preiskovanci

3.2.1 Dokumentacija

Večino podatkov o bolnikih smo zbrali iz popisov bolnikov, dostopnih v arhivu na OIL. Pomembna sta bila zlasti zeleni evidenčni karton, na katerem so zapisani podatki o shemi prejete kemoterapije in velikosti odmerkov posameznih citostatikov ter vložni karton bolnika, ki ga izpolnjujejo v ambulantni za sledenje poznim posledicam po zdravljenju raka v otroštvu. Pregledali smo tudi kardiološke izvide bolnikov, zbrane v popisu ali v spletni bazi podatkov Web Doctor na OIL. Web Doctor je elektronska zdravstvena kartoteka, ki omogoča pregled osebnih in zdravstvenih podatkov za vsakega posameznega bolnika. Poleg tega predstavlja tudi celovit informacijski sistem, ki podpira delo z bolnikom, diagnostiko in terapijo, vodenje zdravljenja ter obračun storitev (47). Podatke o vzrokih smrti bolnikov smo pridobili iz Registra raka RS.

3.2.2. Podatki

V našo retrospektivno raziskavo smo vključili vse bolnike, ki so se v Sloveniji zdravili zaradi Hodgkinove bolezni v obdobju od 1980 do 1995, in sicer v starosti od 16 do 30 let. V preiskovano populacijo smo vključili 187 bolnikov, od tega 98 žensk in 89 moških. Mediana starosti ob postavitvi diagnoze HB je bila 24 let. V preglednici I je prikazana porazdelitev bolnikov glede na starost, ob diagnozi HB.

Preglednica I: Porazdelitev bolnikov glede na starost, ob diagnozi HB.

Starost ob diagnozi (leta)	Število bolnikov (%)
16-20	54 (28,9)
21-25	68 (36,4)
26-30	65 (34,8)
Skupaj	187

Od 187 bolnikov jih je umrlo 63, kar predstavlja tretjino zajete populacije. Podatki o vzroku smrti teh bolnikov so zbrani v preglednici II. Starost bolnikov ob smrti je bila od 18 do 59 let, mediana pa 32 let. Več kot polovica jih je umrla zaradi ponovitve oz. napredovanja HB. Ena bolnica je v starosti 38 let umrla zaradi aterosklerotične bolezni srca, en bolnik pa v starosti 56 let zaradi tamponade srca po operativnem posegu na srcu. Sekundarni tumorji kot vzrok smrti so bili: karcinom dojke (4 bolnice), pljučni rak (3 bolniki), holangiokarcinom, akutna mieloična levkemija, MDS tipa 5 s presežkom blastov, karcinom želodca in jajčnikov, rak pankreasa ter karcinom endometrija.

Preglednica II: Vzroki smrti pri 63 bolnikih.

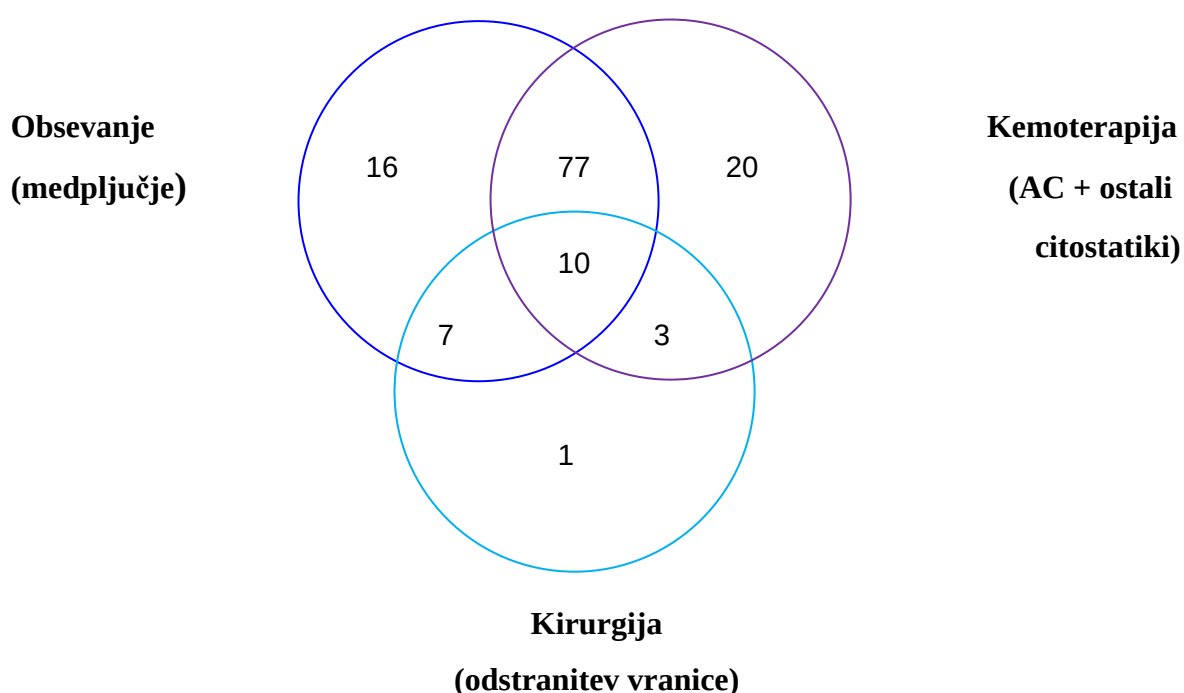
Vzrok smrti	Število bolnikov (%)	Spol	
		Moški (%)	Ženski (%)
B	33 (52,1)	19 (57,6)	14 (42,4)
Sekundarni tumor	13 (20,6)	2 (15,4)	11 (84,6)
*Drugo	8 (12,7)	5 (62,5)	3 (37,5)
Neznani vzrok smrti	8 (12,7)	6 (75,0)	2 (25,0)
Aterosklerotična bolezen srca	1 (1,6)	0 (0,0)	1 (100,0)

* Drugi vzroki smrti so bili: možganska krvavitev, podhladitev, poškodbe, akutni pankreatitis, toksični učinek ogljikovega monoksida, zadušitev s hrano, bronhopnevmonija.

Slika 11 prikazuje porazdelitev 135 bolnikov glede na način njihovega zdravljenja. Všteti so vsi še živeči bolniki in 10 mrtvih, ki so umrli po letu 2006 ter ena bolnica, ki je umrla

leta 2000 zaradi aterosklerotične bolezni srca. Sto štiriindvajset bolnikov se je zdravilo z obsevanjem, 110 s KT. Oseminosemdeset bolnikov je prejelo KT z AC, 110 bolnikov je imelo obsevanje medpljučja. »Staging« laparatomijo s splenektomijo so izvedli pri 20 bolnikih. Pri tem operativnem postopku, ki je namenjen ugotavljanju razširjenosti HB, odstranijo vranico, naredijo biopsijo jeter in vzorčijo retroperitonealne bezgavke (26, 46). Pri večini preostalih bolnikov je bila narejena le biopsija bezgavke, potrebna za postavitev diagnoze bolezni.

Enega bolnika so zdravili samo z RT, vendar mu niso obsevali medpljučja.



Slika 11: Načini zdravljenja 135 bolnikov.

S citostatiki se je zdravilo 110 bolnikov. Najpogosteje uporabljena terapevtska shema (pri več kot polovici bolnikov) je bila MOPP (meklorotamin, vinkristin, prokarbazin, prednizon) + ABVD (doksorubicin, bleomicin, vinblastin, dakarbazin). Ostale sheme so vsebovale MOPP, ABVD, COPP (ciklofosamid, vinkristin, prokarbazin, metilprednizolon), EBVP (epirubicin, bleomicin, vinblastin, prednizon), LOPP (klorambucil, vinkristin, prokarbazin, prednizon) in ChlVPP (klorambucil, vinblastin, prokarbazin, metilprednizolon).

Iz podatkov o prejetih citostatikih smo izračunali kumulativne odmerke za vsak posamezni citostatik, in sicer s pomočjo formule:

kumulativni odmerek (citostatika) = vsota vseh prejetih odmerkov posameznega citostatika (mg)/telesno površino (BSA) (m²)

Telesno površino smo izračunali s pomočjo programa, objavljenega na spletni strani »Body Surface Area Calculator for medication doses« (<http://www.halls.md/body-surface-area/bsa.htm>). Enačba za izračun telesne površine:

$$BSA (m^2) = ((telesna\ višina\ (cm) \times telesna\ masa\ (kg)) / 3600)^{1/2}$$

Za eno bolnico se je dokumentacija o prejetih odmerkih citostatikov izgubila, zato smo kumulativne odmerke AC lahko izračunali le za 87 bolnikov. Preglednica III prikazuje porazdelitev bolnikov glede na prejeti kumulativni odmerek AC. Bolniki so prejeli od 35 do 435 mg AC/m², z mediano 200 mg AC/m².

Preglednica III: Porazdelitev 87 bolnikov glede na prejeti kumulativni odmerek AC.

Kumulativni odmerek AC (mg/m ²)	Število bolnikov (%)	Spol	
		Moški (%)	Ženski (%)
35-199	37 (42,5)	18 (48,6)	19 (51,4)
200-435	50 (57,5)	22 (44,0)	28 (56,0)

Večina obsevanih bolnikov je imela poleg medpljučja obsevane še nekatere druge predele telesa, npr. vrat, vranico, pazduho, možgane itd. Preglednica IV prikazuje porazdelitev 109 bolnikov glede na prejeti kumulativni odmerek ionizirajočega sevanja na medpljučje. Najmanjši prejeti kumulativni odmerek ionizirajočega sevanja na medpljučje je bil 12 Gy, največji pa 60 Gy (mediana 36 Gy). Za eno, v študijo vključeno bolnico, se je podatek o odmerku izgubil.

Preglednica IV: Porazdelitev bolnikov glede na prejeti kumulativni odmerek ionizirajočega sevanja na medpljučje.

Kumulativni odmerek RT medpljučja (Gy)	Število bolnikov (%)	Spol	
		Moški (%)	Ženski (%)
≤ 30	37 (33,9)	17 (45,9)	20 (54,1)
31-40	58 (53,2)	23 (39,7)	35 (60,3)
≥40	14 (12,8)	5 (35,7)	9 (64,3)

Kardiološke preiskave v okviru ambulate za spremljanje poznih posledic zdravljenja raka sta opravila 102 bolnika. Doba opazovanja, od diagnoze HB do konca opazovanja, to je 31.12.2012 oz. smrti pri 135 bolnikih, je bila od 17 do 32 let, z mediano 22 let. Porazdelitev bolnikov glede na dobo opazovanja je prikazana v preglednici V.

Preglednica V: Porazdelitev 135 bolnikov glede na dobo opazovanja, od leta postavitve diagnoze HB do zaključka leta 2012 oz. do smrti.

Doba opazovanja (leta)	Število bolnikov (%)
15-20	44 (33,0)
21-25	55 (41,0)
26-30	25 (18,5)
≥ 31	11 (8,1)

Starost bolnikov ob kardiološkem pregledu je bila od 30 do 58 let, z mediano 41,5 let. Od 124 živih oseb iz preiskovane populacije, ambulantno za sledenje poznih posledic redno obiskujejo še 104.

3.3 Metode za odkrivanje sprememb na srcu

Za ugotavljanje okvare srca smo pri bolnikih uporabili naslednje kardiološke preiskovalne metode:

- Anamnezo
- Fizikalni pregled
- EKG
- Obremenitveno testiranje na sobnem kolesu
- Ehokardiografijo

Vsi bolniki v izbrani populaciji, ki so prejeli AC in/ali RT medpljučja, so bili napoteni h kardiologu z napotnico za izvedbo vseh zgoraj naštetih preiskovalnih metod, v okviru ambulate za spremljanje poznih posledic. Nekateri od njih jih niso opravili, nekateri le posamezne, dobra polovica pa jih je opravila vse. Izvide kardiologov sta interpretirala kardiolog in onkolog.

3.4 Statistična analiza podatkov

Glede na naravo podatkov smo se odločili za deskriptivno statistiko. Za ugotavljanje povezave dveh spremenljivk smo uporabili Fisherjev eksaktni test, za ugotavljanje razlik povprečij med dvema skupinama pa t test. Vrednosti s $p < 0,05$ ali $p < 0,001$ smo šteli za statistično značilne. Vrednosti izračunane s programom SPSS za dobo opazovanja in starost ob kardiološkem pregledu smo podali z odgovarjajočimi standardnimi napakami (SE). Podatke smo zbirali in obdelovali s programom Excel 2010. Fisherjev eksaktni test smo izvedli s pomočjo programa na spletni strani http://in-silico.net/tools/statistics/fisher_exact_test, t-test pa s programom SPSS 21.

4. REZULTATI IN RAZPRAVA

V okviru retrospektivne raziskave smo obdelali populacijo 187 bolnikov, ki so se v obdobju med leti 1980 in 1995, v starosti od 16 do 30 let, zdravili za HB. Izbrana populacija tako predstavlja homogeno skupino glede na diagnozo bolezni, poleg tega pa na osnovi starostnega intervala tudi posebno skupino adolescentnih in mladih odraslih ljudi. Ob pregledu literature nismo zasledili nobene raziskave, ki bi posebej obravnavala našo izbrano starostno skupino bolnikov s HB. Število raziskav, v katerih so preučevali kasne posledice pri bolnikih, zdravljenih zaradi HB, je precejšnje, saj je pričakovana življenjska doba tovrstnih preiskovancev dolga, kasne posledice zdravljenja pa pogoste. Večina teh raziskav obravnava le bolnike, ki so bili zdravljeni v določenih institucijah, v našem primeru pa gre za nacionalno populacijsko raziskavo. Pri spremljanju kasnih posledic zdravljenja HB smo v naši raziskavi izpostavili le tiste na srcu. V raziskavo smo vključili vse bolnike iz izbranega obdobja, tako žive kot mrtve. Kot kardiološko obravnavane (102 bolnika) pa smo upoštevali le tiste, ki so opravili ustrezne preiskave v okviru ambulate za sledenje kasnih posledic. Izjemo so predstavljali štirje bolniki, ki so opravili kardiološke preiskave že prej, vendar ne več kot tri leta od začetka delovanja omenjene ambulate. Prav tako sta bili izjemi tudi dve preiskovanki, za kateri sicer nismo imeli kardioloških izvidov, vendar pa smo pridobili zanesljive podatke o njunih okvarah srca.

V naši nalogi so torej predstavljeni rezultati 102 preiskovanih bolnikov, ki so opravili kardiološke preiskave. Pri 60 preiskovancih (59%) so bili kardiološki izvidi brez posebnosti.

Anamneza

Pri enem preiskovancu je bil odkrit metabolni sindrom, pri enem pa so zasledili pozitivno družinsko anamnezo za razvoj srčnožilne bolezni.

Večina preiskovancev ni kadila, 16 je bilo kadilcev, 9 jih je kajenje opustilo, za 17 pa nismo imeli podatkov o kajenju.

En preiskovanec je bil po klasifikaciji NYHA uvrščen v razred I do II, dva pa v II. razred. Eden od njiju je bil vanj uvrščen zaradi slabše natreniranosti in prekomerne telesne mase. Šest preiskovancev je že pred tem prejelo zdravila, ki vplivajo na srce ali arterijski krvni tlak (npr. Prenessa, ConcorCOR, Ampril, Atoris, Lorista, Bloxan), štirje pa so jih začeli jemati po opravljenih preiskavah.

Fizikalni pregled

Vrednosti sistoličnega krvnega tlaka so se pri bolnikih gibale med 100 in 220 mmHg, vrednosti diastoličnega pa med 60 in 130 mmHg. Z izjemo prisotnosti povišanega arterijskega krvnega tlaka pri 6 preiskovancih, so bili rezultati fizikalnih pregledov brez posebnosti.

EKG

Elektrokardiografijo v mirovanju je opravilo 81 preiskovancev (79%). Njihove srčne frekvence so bile med 56 utripov/min in 122 utripov/min. Med preiskavo so imeli vsi bolniki sinusni ritem srca. Pri 71 preiskovancih (87%) je bil izvid EKG v mirovanju brez posebnosti. Pri sedmih bolnikih je bila ugotovljena sinusna tahikardija s frekvenco bitja srca od 102-122 utripov/min. Ugotovljene so bile tudi različne spremembe na EKG, kot npr. intraventrikularne prevodne motnje, AV blok I. stopnje, nakazana denivelacija spojnice ST v D2, D3 ter AVF, ozki kompleksi QRS in desnokračni blok.

Obremenitveno testiranje

Obremenitveno testiranje je opravilo 62 preiskovanih bolnikov (61%). Od tega jih je imelo 59 (95%) EKG, ki so ga opravili med obremenitvijo brez posebnosti, brez znakov ishemije srca, motenj ritma in posebnosti v segmentu ST. Registrirane so bile le blage spremembe EKG, kot so: strma ascendentna depresija veznic ST, ascendentna denivelacija veznic ST

(4 bolniki), denivelacija horizontalnega tipa, descendenta denivelacija spojnice ST, posamezne prekatne ekstrasistole (VES) (2 bolnika) in sinusna tahikardija (3 bolniki).

Obremenitveni test so prekinili, ko je bila dosežena ali presežena maksimalna srčna frekvenca ali dosežena maksimalna obremenitev. Navedeni vzroki za prekinitev testa so bili tudi: pojav utrujenosti, zadihanosti, bolečine v nogi, dispneja ali nemoč. Pri enem preiskovancu obremenitvenega testa niso izvedli zaradi izrazite hipertenzije (220/130 mmHg) in sprememb v EKG že v mirovanju. Med obremenitvami so merili porast srčne frekvenca in arterijskega krvnega tlaka. Maksimalni sistolični krvni tlak med obremenitvijo je bil od 141-235 mmHg, maksimalni diastolični pa od 65-105 mmHg. Med preiskavo so zasledili hiter ali prekomeren porast srčne frekvenca pri 5 preiskovancih. Pri treh bolnikih je bila zaradi odkrite bolezni uvedena terapija za zdravljenje tahikardije, arterijske hipertenzije in zaradi pozitivne družinske anamneze.

Pri ostalih preiskovancih so v posameznih primerih med obremenitvijo zasledili naslednje spremembe: spremembe v EKG, suspektne ishemične spremembe, odsotnost porasta krvnega tlaka in povečano aktivnost supraventrikularnega tipa.

Ehokardiografija

Ehokardiografijo je opravilo 91 preiskovanih bolnikov (89%). Pri 58 preiskovancih (64%) je bil izvid brez posebnosti in sprememb na srcu. Povečane segmente srca so odkrili pri 7 bolnikih; šest jih je imelo povečan LA, dva pa LV. En preiskovanec je imel povečan tudi DA. Poleg tega so zasledili še zadebelitve posameznih struktur srca, kot npr. mejno zadebeljen interventrikularni septum, zmerno zadebeljene stene LV, zadebeljeno aortno in mitralno zaklopko, zadebeljen stik mitralnega in aortnega obroča, zadebeljen interventrikularni septum (IVS) ter zadebelitev zadnje stene v vseh segmentih.

Pri enem bolniku so diagnosticirali dilatativno CMP.

Motena relaksacija LV je bila prisotna pri dveh preiskovancih.

Blago pljučno hipertenzijo so odkrili pri enem preiskovancu.

Pri enem preiskovancu je bil ugotovljen pomemben levo-desni šant (atrium septum defect tipa secundum), ki pa ni bil posledica zdravljenja HB. Zaradi tega je imel ta bolnik srednje

močno povečana oba preddvora in DV. Po uspešnem zaprtju defekta Atrium septum z zapiralom Amplatzer 38 niso več zasledili znakov volumske obremenitve desnega srca.

Sinusno tahikardijo so ugotovili pri sedmih preiskovancih. Pri enem od njih so uvedli terapijo z blokatorjem receptorjev beta.

Zaklopke

Blage insuficience zaklopk so odkrili pri sedmih preiskovancih; pet od teh je imelo blage mitralne insuficience, dva pa trikuspidalne. Blaga regurgitacija srčnih zaklopk je bila opažena precej pogosto. Tako so odkrili devet primerov blage in dva primera zmerne regurgitacije mitralne zaklopke ter en primer blage in en primer zmerne regurgitacije aortne zaklopke. Pri šestih bolnikih je bila prisotna fibroza aortne zaklopke, trije pa so imeli aortno zaklopko kalcinirano. Pet preiskovancev je imelo fibrozo mitralne zaklopke, eden od njih pa poleg tega tudi kalcinirano. Trikuspidalna zaklopka je bila pri enem bolniku kalcinirana. Pri treh preiskovancih so zasledili blago aortno stenozo. Pri eni bolnici je bila potrebna zamenjava mitralne zaklopke, pri enem preiskovancu pa zamenjava aortne, mitralne in trikuspidalne zaklopke.

Sistolična in diastolična disfunkcija

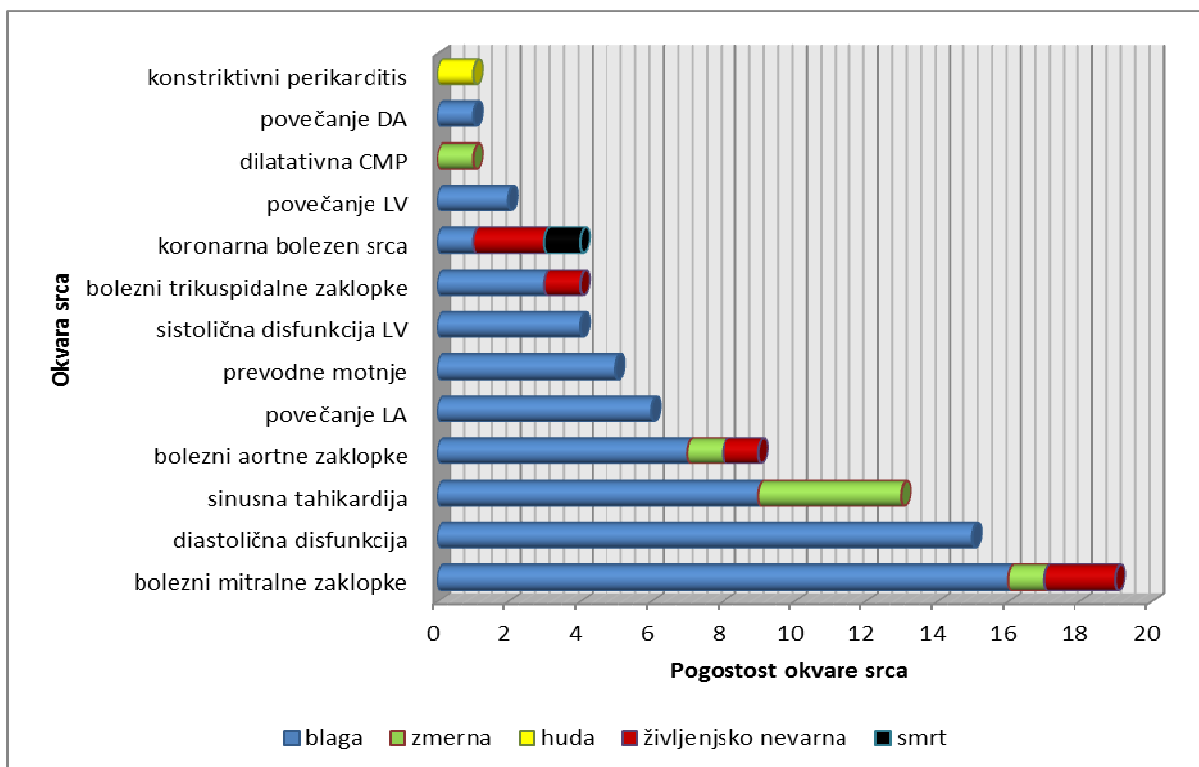
Blago diastolično disfunkcijo so odkrili pri dveh bolnikih. Znake motene diastolične funkcije je imelo 13 preiskovancev, difuzno zmanjšano sistolično funkcijo pa so ugotovili pri enem bolniku. Oslabljeno sistolično funkcijo so odkrili pri treh preiskovancih.

Pri obdelavi kardioloških preiskav smo upoštevali klasifikacijo CTCAE. Ta vsebuje opisno terminologijo, ki se uporablja za poročanje o neželenih učinkih (NU) zdravljenja bolezni. Neželeni učinek je kakršenkoli neugoden ali nepričakovan pojav, vključno z nenormalno laboratorijsko ugotovitvijo, simptom ali bolezen, ki ga lahko povežemo z uporabo medicinskega zdravljenja ali postopka. Neželeni učinek je izraz, ki edinstveno predstavlja specifičen dogodek in ga uporabljamo v medicinskih dokumentacijah in znanstvenih analizah. Klasifikacija CTCAE deli NU glede na njihovo resnost na pet stopenj (48):

1. stopnja (blagi): asimptomatski ali blagi simptomi; gre le za klinična ali diagnostična opažanja, pri čemer intervencija ni potrebna;
2. stopnja (zmerni): potreben minimalen, lokalni ali neinvaziven poseg; tak NU lahko predstavlja blago omejitev vsakodnevnih aktivnosti;
3. stopnja (hudi ali klinično pomembni): niso življenje ogrožajoči, potrebna pa je hospitalizacija ali njeno podaljšanje; invalidnost oz. omejitev vsakodnevnih aktivnosti;
4. stopnja (življenje ogrožajoči): potrebno je nujno posredovanje, ki je običajno operativno;
5. stopnja (smrt): smrt zaradi NU (48).

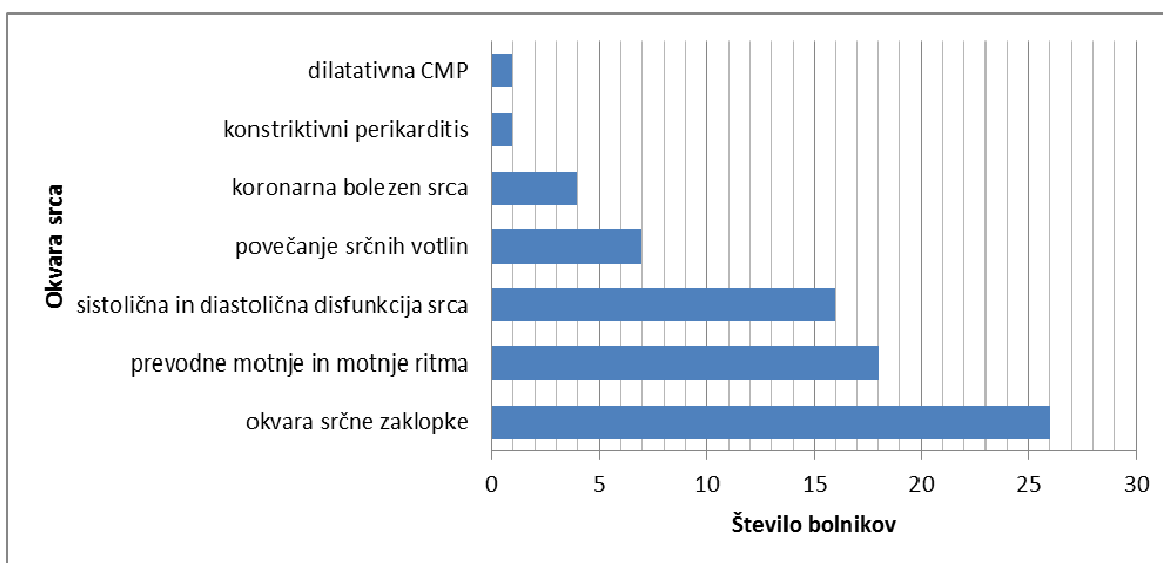
Izsledke kardioloških pregledov 102 preiskovancev smo ovrednotili s pomočjo klasifikacije CTCAE. Dve bolnici, ki sta doživeli hujšo koronarno bolezen srca, in za kateri nismo imeli na razpolago njunih predhodnih kardioloških izvidov, smo glede na NU uvrstili v stopnjo 4 oz. 5. Celotno preiskovalno skupino so tako sestavljali 104 bolniki in sicer 43 moških in 61 žensk. Sedemnajst bolnikov so zdravili samo s KT z AC, 17 samo z obsevanjem medpljučja, 53 sočasno s KT z AC in obsevanjem medpljučja ter 17 s sočasnimi obsevanjem medpljučja in KT, ki ni vsebovala AC. Pri 14 bolnikih so izvedli »staging« laparatomijo s splenektomijo.

Glede na vrsto NU po klasifikaciji CTCAE je bilo med preiskovanci odkritih 69 blagih in 7 zmernih, 1 huda in 6 življenjsko nevarnih srčnih okvar ter 1 srčni dogodek s smrtnim izidom (graf 1). Najpogostejše odkrita okvara srca med preiskovanci je bila tista na srčnih zaklopkah, najpogostejše na mitralni.



Graf 1: Pogostost različnih okvar na srcu pri 104 bolnikih po zdravljenju HB, rangiranih glede na klasifikacijo CTCAE.

Okvaro srca smo ugotovili pri 44 preiskovancih (42%). Graf 2 prikazuje pojavnost okvar srca pri posameznih preiskovancih. Ti so imeli lahko prisotno eno ali pa več okvar srca.



Graf 2: Pojavnost različnih okvar srca pri posameznih bolnikih.

S primerjavo bolnikov z okvarami srca in tistih brez njih, smo ugotovili, da so bili bolniki brez okvar srca, statistično značilno ($p < 0,05$), v večjem odstotku zdravljeni z AC kot tisti z okvarami (preglednica VI). Pri tem so bolniki v obeh skupinah prejeli približno enak mediani kumulativni odmerek AC (200 mg/m^2), katerega vrednost sicer ne predstavlja visokega tveganja za okvaro srca. V skupini bolnikov brez okvar srca jih je bilo od 48 zdravljenih z AC kar 15 (31%) takih, ki so bili zdravljeni samo s KT, brez RT. V skupini bolnikov z okvarami srca pa jih je od 22 zdravljenih z AC, 20 (91%) prejelo sočasno RT medpljučja. Bolniki z okvarami srca so bili, v statistično značilno ($p < 0,05$) večjem odstotku, zdravljeni z RT medpljučja kot tisti brez tovrstnih okvar. Poleg tega so bolniki z okvarami srca prejeli tudi statistično značilno ($p < 0,05$) večje odmerke ionizirajočega sevanja na medpljučje ($\geq 30\text{Gy}$) kot tisti brez okvar. V skupini bolnikov z okvarami srca so trije prejeli sočasno terapijo z AC, obsevanjem medpljučja in visokimi odmerki alkilirajočih citostatikov. Bolniki z okvarami srca so imeli statistično značilno ($p < 0,001$) daljšo dobo opazovanja [24,4 (SE=0,71) let] od tistih brez okvar [21,5 (SE=0,47) let]. To kaže na povezavo med dolžino opazovalne dobe in pogostostjo ugotovljenih okvar srca. Tudi povprečna starost bolnikov z okvarami ob kardiološkem pregledu [45,3 (SE=0,85) let] je bila statistično značilno ($p < 0,001$) večja od tiste pri bolnikih brez okvar [39,6 (SE=0,66) let].

Preglednica VI: Primerjave med bolniki z okvarami na srcu in bolniki brez takih okvar.

	Bolniki z okvaro srca	Bolniki brez okvare srca	Vrednost p
Število bolnikov	42 (41%)	60 (59%)	/
Spol (moški/ženski)	17 (41%)/25 (59%)	26 (43%)/34 (57%)	/
Starost od diagnozi (leta)	od 17 do 30, mediana 25	od 16 do 30, mediana 21	/
Terapija z AC (št. bolnikov); odmerek AC	22 (52%); (130-430, mediana 205 mg/m ²)	48 (80%); (35-435, mediana 200 mg/m ²)	0,0046
AC ≥300 mg/m² (št. bolnikov)	5 (12%)	2 (3%)	0,1181
Terapija z RT medpljučja (št. bolnikov); odmerek RT	40 (95%); 18-60 Gy, mediana 36 Gy	45 (75%); 12-51 Gy, mediana 30,5 Gy	0,007
RT medpljučja odmerek ≥30 Gy	38 (90%)	38 (63%)	0,0044
AC + RT	20 (48%)	33 (55%)	0,5471
Doba opazovanja (leta)	17-31, mediana 23,5	17-32, mediana 21	< 0,001
Starost ob kardiološkem pregledu (leta)	36-58, mediana 45	30-54, mediana 40	< 0,001

Okvaro srčne zaklopke so odkrili pri 26 preiskovancih. Kaže, da je tovrstna okvara nekoliko pogostejša pri ženskah, čeprav statistične pomembnosti glede na razlike v spolu nismo ugotavljali. Kar 96% bolnikov z okvaro zaklopke pa je bilo zdravljenih z obsevanjem medpljučja. Odstotek obsevanih bolnikov v skupini z okvarami srčnih zaklopk ni bil statistično značilno večji, v primerjavi s skupino bolnikov brez takšnih okvar. Med bolniki z okvarami srčnih zaklopk jih je 92% prejelo odmerek obsevanja ≥ 30 Gy, kar predstavlja statistično značilno ($p < 0,05$) večji delež v takem obsegu obsevanih preiskovancev v primerjavi s tistimi brez okvar srčnih zaklopk. Bolniki brez okvar srčnih zaklopk pa so bili v statistično značilno ($p < 0,05$) večjem odstotku zdravljeni z AC kot tisti z okvarami. Vse navedene ugotovitve so prikazane v preglednici VII. Trije bolniki z

okvarami srčnih zaklopk so bili sočasno zdravljeni z AC, obsevanjem medpljučja in visokimi odmerki alkilirajočih citostatikov. Preiskovanci z okvarami srčnih zaklopk so bili povprečno opazovani [25,7 (SE=0,91) let], kar je statistično značilno ($p < 0,001$) dalj od bolnikov brez tovrstnih okvar [21,6 (SE=0,42) let]. Kaže torej, da dolžina opazovane dobe vpliva na pogostost odkritja okvar srčnih zaklopk. Skupina preiskovancev, ki so imeli okvarjene srčne zaklopke [46,0 (SE=0,981) let], je bila ob kardiološkem pregledu v povprečju statistično značilno ($p < 0,001$) starejša kot skupina bolnikov brez tovrstnih okvar [40,6 (SE=0,64) let].

Preglednica VII: Primerjava bolnikov z okvarami in tistimi brez okvar srčnih zaklopk.

	Bolniki z okvaro zaklopk	Bolniki brez okvar zaklopk	Vrednost p
Število bolnikov	26 (25%)	76 (75%)	/
Spol (moški/ženski)	8 (31%)/18 (69%)	35 (46%)/41 (54%)	/
Starost od diagnozi (leta)	17-30, mediana 24	16-30, mediana 22	/
Terapija z AC (št. bolnikov); odmerek AC	13 (50%); (139-430 mg/m ² , mediana 200 mg/m ²)	57 (75%); (35-435 mg/m ² , mediana 200 mg/m ²)	0,0268
AC ≥300 mg/m² (št. bolnikov)	4 (15%)	3 (4%)	0,0703
Terapija z RT medpljučja (št. bolnikov); odmerek RT	25 (96%); (21-43 Gy, mediana 36 Gy)	60 (78%); (12-60 Gy, mediana 36 Gy)	0,0641
RT ≥30 Gy (št. bolnikov)	24 (92%)	52 (68%)	0,019
AC + RT (št. bolnikov)	12 (46%)	41 (54%)	0,5058
Doba opazovanja (leta)	17-31, mediana 27	17-32, mediana 21	< 0,001
Starost ob kardiološkem pregledu (leta)	37-57, mediana 45	30-58, mediana 40	<0,001

V naši raziskavi smo odkrili prevodne motnje ali motnje ritma pri 18 preiskovancih, sinusno tahikardijo pri 13 bolnikih. Štirje bolniki so imeli zmerno sinusno tahikardijo, za katero imajo predpisano terapijo z blokatorjem receptorjev beta. Kar 94% bolnikov s prevodno motnjo ali motnjo ritma je bilo zdravljenih z obsevanjem medpljučja, kar pa ni predstavljalo statistično značilno večjega deleža tovrstne terapije, v primerjavi s preiskovanci brez tovrstnih motenj. Bolniki brez prevodnih motenj in/ali motenj ritma so bili v statistično značilno ($p < 0,05$) večjem odstotku zdravljeni z AC kot tisti z motnjami. Sinusna tahikardija predstavlja malo verjetno kasno posledico zdravljenja HB. Tudi med primerjanima skupinama bolnikov, ki so oziroma niso imeli prevodnih motenj in/ali motenj ritma, nismo našli pomembnejših razlik (preglednica VIII).

Preglednica VIII: Primerjava bolnikov s prevodnimi motnjami in/ali motnjami ritma in tistih brez tovrstnih težav.

	Bolniki s prevodno motnjo in/ali motnjo ritma	Bolniki brez prevode motnje in/ali motnje ritma	Vrednost p
Število bolnikov	18 (18%)	84 (82%)	/
Spol (moški/ženski)	8 (44%)/10 (56%)	35 (42%)/49 (58%)	/
Starost od diagnozi (leta)	17-29, mediana 24,5	16-30, mediana 22	/
Terapija z AC (št. bolnikov); odmerek AC	8 (44%); (14-280, mediana 195 mg/m ²)	62 (74%); (35-435, mediana 200 mg/m ²)	0,0237
AC ≥ 300 mg/m² (št. bolnikov)	0	7 (8%)	/
Terapija z RT (št. bolnikov); odmerek RT	17 (94%); (18-60 Gy, med. 36 Gy)	68 (81%); (12-51Gy, med. 36 Gy)	0,2944
RT ≥ 30 Gy (št. bolnikov)	15 (83%)	61 (73%)	0,5496
AC + RT (št. bolnikov)	7 (39%)	46 (55%)	0,2997
Doba opazovanja (leta)	17-31, mediana 23	17-32, mediana 22	/
Starost ob kardiološkem pregledu (leta)	36-58, mediana 43,5	30-57, mediana 41	/

Sistolično in diastolično disfunkcijo so odkrili pri šestnajstih preiskovancih. Trije med njimi so imeli sočasno prisotni obe disfunkciji. Vsi štirje bolniki s sistolično disfunkcijo so bili zdravljeni z AC, alkilirajočimi citostatiki in obsevanjem medpljučja. En bolnik je prejel visok odmerek alkilirajočih citostatikov, dva od štirih pa visok odmerek AC ($\geq 300\text{mg/ m}^2$). Delež bolnikov, ki so prejeli visok odmerek AC ($\geq 300\text{mg/ m}^2$), je bil v skupini preiskovancev s sistolično disfunkcijo statistično značilno ($p < 0,05$) večji, kot v skupini tistih brez nje. Vsi bolniki s sistolično disfunkcijo so bili zdravljeni z RT medpljučja, in sicer z odmerkom ≥ 30 Gy, vendar se v tem niso statistično značilno razlikovali od preiskovancev brez omenjene disfunkcije. Primerjavo štirih bolnikov z blago sistolično disfunkcijo s tistimi brez nje, prikazuje preglednica IX. Sistolična funkcija je odraz krčenja srčne mišice (predvsem LV) in je bistvenega pomena za ustrezen iztisk krvi v krvni obtok (26). Pomembna kazalnika za ocenitev sistolične funkcije sta iztisni delež LV (LVEF) in delež skrčitve (FS). Iztisni delež LV je bil pri vseh štirih bolnikih z blago sistolično disfunkcijo znižan. Podatka o deležu skrčitve pa nismo imeli na razpolago.

Preglednica IX: Primerjava bolnikov z blago sistolično disfunkcijo in tistih z normalno sistolično funkcijo.

	Bolniki z blago sistolično disfunkcijo	Bolniki brez sistolične disfunkcije	Vrednost p
Število bolnikov	4 (4%)	98 (96%)	/
Spol (moški/ženski)	3 (75%)/ 1 (25%)	40 (41%)/58 (59%)	/
Starost od diagnozi (leta)	19-27, mediana 23,5	16-30, mediana 22,5	/
Terapija z AC (št. bolnikov); odmerak AC	4 (100%); (139-430, mediana 255 mg/m ²)	66 (67%); (35-435, mediana 200 mg/m ²)	0,3059
AC ≥300 mg/m² (št. bolnikov)	2 (50%)	5 (5%)	0,0233
Terapija z RT (št. bolnikov); odmerak RT	4 (100%); (30-42 Gy, med. 33 Gy)	81 (83%); (12-60 Gy, med. 36 Gy)	0,9999
RT ≥30 Gy (št. bolnikov)	4 (100%)	72 (73%)	0,5695
AC + RT (št. bolnikov)	4 (100%)	49 (50%)	0,1188
Doba opazovanja (leta)	19-31, mediana 25,5	17-32, mediana 22	/
Starost ob kardiološkem pregledu (leta)	39-53, mediana 44,5	30-58, mediana 41	/

Izmed štirih bolnikov s hujšo okvaro srca, je ena bolnica preživela dva miokardna infarkta, za eno pa je bila usodna aterosklerotična bolezen srca. Eni preiskovanki so leta 2011 odkrili zmerno okvaro mitralne zaklopke, blago povečan levi preddvor in blago diastolično disfunkcijo. Od leta 2011 do danes je prestala konstriktivni perikarditis in zamenjavo mitralne zaklopke. Sedaj čaka na presaditev srca. Leta 2008 so pri enem preiskovancu odkrili blage okvare na aortni, mitralni in trikuspidalni zaklopki ter blago diastolično disfunkcijo. Delovanje njegovega srca se je do konca leta 2012 zelo poslabšalo. Potreboval je kirurški poseg, pri katerem so opravili koronarno revaskularizacijo ter zamenjavo aortne, mitralne in trikuspidalne zaklopke. Sedemnajst dni po posegu je umrl zaradi odpovedi srca ob tamponadi. Vsi štirje bolniki so bili sicer zdravljeni z obsevanjem medpljučja, pri čemer nihče od njih ni prejemal terapije z AC. Mediana starosti ob kardiološkem pregledu je bila

v tej skupini bolnikov nekoliko višja v primerjavi s skupino preiskovancev brez hujših okvar na srcu. Prav tako je bila mediana vrednost dobe opazovanja daljša (8 let) pri bolnikih s hujšo okvaro v primerjavi z drugo skupino. Vse te podatke prikazuje preglednica X.

Preglednica X: Primerjava skupine bolnikov s 3., 4., ali 5. stopnjo okvare srca s skupino tistih brez ali le z blago okvaro.

	Bolniki s 3., 4., ali 5. stopnjo okvare srca	Bolniki brez okvar na srcu in/ali z blago okvaro srca	Vrednost p
Število bolnikov	4 (4%)	100 (96%)	/
Spol (moški/ženski)	1 (25%)/ 3 (75%)	42 (42%)/58 (58%)	/
Starost od diagnozi (leta)	19-27, mediana 23	16-30, mediana 22,5	/
Terapija z AC (št. bolnikov); odmerak AC	0	70 (70%);(35-435, mediana 200 mg/m ²)	/
AC ≥300 mg/m² (št. bolnikov)	0	7 (7%)	/
Terapija z RT (št. bolnikov); odmerak RT	4 (100%); (36-42 Gy, mediana 36 Gy)	83(83%); (12-60 Gy, mediana 36 Gy)	0,9999
RT ≥30 Gy (št. bolnikov)	4 (100%)	74 (74%)	0,5698
AC + RT (št. bolnikov)	0	53 (54%)	/
Doba opazovanja (leta)	23-31, mediana 30	17-32, mediana 22	/
Starost ob kardiološkem pregledu (leta)	38-49, mediana 45,5	30-58, mediana 41	/

Koronarno bolezen srca smo odkrili pri štirih preiskovancih. En bolnik je imel blago okvaro, ki se je kazala kot descendenta denivelacija veznice ST v EKG posnetem med obremenitvijo. Denivelacija je najpogostejša sprememba v EKG zaradi ishemije srčne mišice in napoveduje povečano ogroženost bolnikov za akutni koronarni dogodek (28). V naši populaciji je ena preiskovanka dvakrat preživela miokardni infarkt, ki je življenjsko nevarno akutno koronarno stanje, pri enem bolniku pa se je razvila ishemična bolezen srca,

zaradi katere je potreboval kirurško koronarno revaskularizacijo. Za eno bolnico je bila v starosti 38 let usodna aterosklerotična bolezen srca. V starosti 21 let se je zdravila z obsevanjem medpljučja (42 Gy) in s KT brez AC. Velenšek Prestorjeva s sodelavci je ob upoštevanju izsledkov drugih raziskav ugotavljala, da verjetnost ugotovitve smrti zaradi odpovedi srca po zdravljenju HB z obsevanjem narašča z dolžino opazovanja bolnikov (6). Galper s sodelavci je v svoji raziskavi, v katero je vključil 1279 bolnikov s HB (vse starostne skupine, v obdobju 1969-1998), ki so bili zdravljeni z obsevanjem medpljučja in/ali s sočasno terapijo z AC ugotovil, da je pri preiskovancih, v primerjavi s splošno populacijo, prisotno 3,2-krat večje tveganje za potrebo po kirurški koronarni revaskularizaciji, 1,6 krat večje tveganje za potrebo po perkutani transluminarni koronarni angioplastiki in kar 9,2-krat večje tveganje za potrebo po operaciji zaklopk (49). Swerdlow s sodelavci je v obsežni raziskavi na 7.033 bolnikih, ki so se zdravili zaradi HB v vseh starostnih skupinah v obdobju 1967-2000, ugotovil, da je tveganje za smrt zaradi miokardnega infarkta pri njih 2,5-krat večje kot v splošni populaciji. Povečano tveganje za miokardni infarkt ostaja vsaj še 25 let po končanem zdravljenju in je povezano z obsevanjem nad prepono ter z zdravljenjem z AC ali vinkristinom (50). Aleman s sodelavci je v raziskavi na populaciji 1.474 preživelih bolnikov, ki so se zdravili zaradi HB (ob diagnozi so bili mlajši od 41 let in zdravljeni v obdobju 1965-1995) opazil, da je obsevanje medpljučja pomembno povečalo tveganje (za 2 do 7-krat) za nastanek miokardnega infarkta, angine pectoris, CHF in bolezni zaklopk. Antraciklini so statistično značilno prispevali k večjemu tveganju za nastanek CHF in bolezni zaklopk. Tveganje za kardiovaskularne bolezni se je pri bolnikih, zdravljenih zaradi HB, v primerjavi s splošno populacijo povečalo za 3 do 5-krat (51).

Bolezen perikarda je ena pogostejših posledic obsevalnih poškodb srca. Konstriktivni perikarditis se običajno razvije več mesecev ali celo let po zdravljenju (38). Primer konstriktivnega perikarditisa smo odkrili tudi pri eni od naših bolnic. Zdravljena je bila v starosti 19 let, in sicer z RT medpljučja z odmerkom 36 Gy in s KT brez AC.

V edini populacijski raziskavi, ki smo jo zasledili med pregledom strokovne literature, je Lund s sodelavci preučeval pojavnost in stopnjo kasnih posledic na srcu po zdravljenju HB na Norveškem, in sicer v obdobju med leti 1980 in 1988 (52). V raziskavo je bilo vključenih 427 bolnikov, delovanje srca pa so podrobneje analizirali pri 116 bolnikih, ki so bili zdravljeni z obsevanjem medpljučja, z ali brez sočasne KT, v starosti pod 50 let in bili

v popolni remisiji več kot pet let. Samo z RT se je zdravilo 40 bolnikov, preostalih 76 pa je sočasno prejelo tudi KT. Mediana dobe opazovanja je bila 10 let. Povprečni prejeti kumulativni odmerek ionizirajočega sevanja je bil 40 Gy. Z AC se je zdravilo 46 bolnikov, mediana kumulativnega odmerka za DOX je bila 290 mg/m², za EPI pa 373 mg/m². Pri vseh 116 bolnikih in pri 40 zdravih ljudi (kontrolna skupina) so opravili ehokardiografijo. Pri 36 bolnikih (31%) so odkrili 40 zaklopk s patološko regurgitacijo > od stopnje 1. Aortno in/ali mitralno regurgitacijo > od stopnje 1 so našli pri 24% bolnikih, aortno pa pri 15% bolnikov. Pri nobenem bolniku niso odkrili stenoze zaklopk. Ženski spol je bil pomemben dejavnik tveganja za aortno in mitralno regurgitacijo. Zadebeljen perikard so odkrili pri 18 bolnikih (15%). Ugotovili so, da KT z ali brez AC ni povečala tveganja za disfunkcijo zaklopk, kar kaže, da je bilo obsevanje samo poglavitni vzrok tovrstnih poškodb. V preiskovalni skupini so bile povprečne vrednosti sistoličnih in diastoličnih indeksov v mejah normale, pri čemer pa so imeli preiskovani bolniki v primerjavi s kontrolno skupino zmanjšane vrednosti razmerja E/A (E-največja hitrost polnjenja LV v času hitre polnitve, A-največja hitrost polnjenja v času preddvorne kontrakcije). Med bolniki, ki so prejeli dodatno KT in tistimi, ki so bili zdravljeni le z RT, niso našli pomembnih razlik v funkciji srca. Sklepali so, da je to verjetno posledica nižjih prejetih odmerkov AC, saj je bila mediana kumulativnega odmerka AC je pod priporočenim nivojem. Na podlagi ugotovitev so priporočili ehokardiografsko spremljanje bolnikov, zdravljenih z visokimi odmerki ionizirajočega sevanja na medpljučje (52). Tudi v naši raziskavi so bile okvare zaklopk najpogostejše patološke spremembe srca. Odkrili smo jih pri 26 bolnikih (25%), pri čemer je bila najpogostejše okvarjena mitralna zaklopka. Pogostost okvare zaklopk je bila tudi v naši raziskavi pogostejša pri ženskah (69%) kot pri moških (31%). Podobno kot Lund v svoji študiji, smo tudi mi ugotovili predvsem škodljive vplive RT medpljučja in visokih odmerkov RT na srčne zaklopke.

Wethal s sodelavci je po 12 letih ponovil ehokardiografsko preiskavo pri 51 bolnikih (mediana dobe opazovanja: 22 let) iz populacije 116 bolnikov, ki so bili vključeni raziskavo Lunda s sodelavci (53). Vseh 51 bolnikov so zdravili z obsevanjem medpljučja (mediana 40 Gy), 28 od teh pa tudi s sočasno KT z AC (mediana 320 mg/m² DOX). Deset od 27 bolnikov, ki leta 1993 niso ali pa so imeli blago aortno in/ali mitralno regurgitacijo, je razvilo zmerno regurgitacijo ene ali obeh zaklopk. Pri osmih od 24 bolnikov, ki so imeli leta 1993 zmerno ali hudo regurgitacijo aortne in/ali mitralne zaklopke, je bolezen

napredovala do hude oziroma zmerne regurgitacije (v primeru prej normalnih zaklopk ali le z blago regurgitacijo). V določenih primerih je bila potrebna zamenjava zaklopke. Pri 20 bolnikih (39%) so odkrili celo blago do hudo aortno stenozo, medtem ko leta 1993 pri nobenem od njih tega niso zaznali. Njihova raziskava je pokazala, da sta poslabšanje regurgitacije zaklopk in razvoj aortne stenoze počasna dinamična procesa, ki se lahko pojavita tudi več kot 10 let po končanem zdravljenju HB. Njihova študija kaže tudi, da obstaja pri bolnikih med drugim ali tretjim desetletjem po zdravljenju HB z RT medpljučja, visoko tveganje za razvoj postopnega poslabšanja funkcij zaklopk in poznejše aortne stenoze (53). Tudi mi smo ugotovili, da je bila daljša doba opazovanja pomembna za nastanek okvare zaklopke.

Wethal in sodelavci so ugotovili, da je bilo zdravljenje z nizkimi do srednje velikimi odmerki AC povezano s tanjšanjem prekatnih sten, v kombinaciji s povečanjem prekatne dilatacije, in sicer v drugem desetletju po koncu zdravljenja. Raziskava ni pokazala nobenega medsebojnega vpliva med AC in razvojem disfunkcije zaklopk. Ugotovili pa so, da je sočasno zdravljenje z AC ob obsevanju medpljučja, povezano s preoblikovanjem levega ventrikla. Zato avtorji priporočajo doživljenjsko kardiološko spremljanje bolnikov, ki so bili zaradi Hodgkinove bolezni zdravljeni z obsevanjem medpljučja (53).

Tsai pa je s sodelavci v raziskavi, v katero so vključili 47 bolnikov po zdravljenju HB in 20 zdravih prostovoljcev (starost ob zdravljenju 28 ± 10 let; čas po zdravljenju 22 ± 2 let), v obdobju 1980-1988, analiziral pozne učinke AC na sistolično funkcijo LV (7). Le to so ocenjevali z ehokardiografijo (Two-Dimensional Speckle Tracking Echocardiography). Eno skupino bolnikov so zdravili samo z obsevanjem medpljučja (povprečje 41Gy), drugo pa sočasno z AC ($309 \pm 92\text{mg/m}^2$) in RT medpljučja (povprečje 41 Gy). Ugotovili so, da so imeli uspešno zdravljeni bolniki dve desetletji po uspešnem zdravljenju HB z RT medpljučja ob sočasni uporabi ali neuporabi AC, zmanjšano sistolično funkcijo LV. Bolniki, ki so bili sočasno zdravljeni z AC so imeli še dodatno poslabšano sistolično funkcijo LV (7). Heidenreich in sodelavci so v populaciji 294 preživelih bolnikov, ki so se v vseh starostnih obdobjih v letih 1964-1994 zdravili zaradi HB z RT medpljučja (odmerki sevanja ≥ 35 Gy), z ali brez KT, želeli ugotoviti prisotnost koronarne arterijske bolezni. Preiskovanci pred začetkom omenjene raziskave niso imeli znane anamneze o ishemični bolezni srca. Delovanje srca so pri njih spremljali s stresno ehokardiografijo in nuklearno scintigrafijo. Izmed 294 preiskovancev so pri 63-ih (21,4%) ugotovili nenormalne

ventrikularne slike v mirovanju, iz česar so sklepali na možnost poškodbe miokarda. Med obremenitvenim testiranjem je 42 bolnikov (14%) kazalo perfuzijske okvare, oslABLjeno gibanje sten ali obe nepravilnosti hkrati. V povprečju se je po 6,5 letih njihovega spremljanja pri 23 preiskovancih (8%) dejansko razvil koronarni dogodek. Pri 10-ih bolnikih se je razvil miokardni infarkt, ki je bil v dveh primerih smrten. Za tiste preiskovance, ki so se zdravili z obsevanjem medpljučja z odmerki 35 Gy in več, so priporočili spremljanje zaradi možnosti razvoja koronarne arterijske bolezni, začeni 5 let po zdravljenju HB (54). Iste preiskovance so preiskovali tudi z ehokardiografijo v mirovanju in odkrili pogosto prisotnost diastolične disfunkcije. Blago diastolično disfunkcijo so zasledili pri 26 (9%), zmerno pa pri 14 bolnikih (5%). Z obremenitvijo izzvana ishemija je bila pogostejša pri bolnikih z diastolično disfunkcijo (23%) v primerjavi s tistimi, ki so imeli normalno diastolično funkcijo (11%, $p = 0,008$) (55). Pri diastolični disfunkciji se zmanjša podajnost LV, zato je potreben višji polnitveni tlak za doseganje normalne polnitve (26). Odnos med diastolično disfunkcijo in koronarno boleznijo še ni raziskan. Potrebne bi bile dodatne raziskave, da bi zanesljivo ugotovili, ali se lahko merjenje diastolične funkcije uporablja kot presejalni test za koronarno bolezen srca (54).

Velenšek Prestorjeva s sodelavci je v raziskavi preučevala delovanje srca pri 211 mladostnikih, ki so se v letih med 1968 in 1998 (doba opazovanja 5-32 let) zdravili v starosti do 18 let zaradi različnih malignih bolezni (levkemija, HB, neHB, sarkomi, tumorji osrednjega živčevja,...). Med njimi je bilo 54 bolnikov (25,6%) s HB. Z obsevanjem medpljučja se jih je zdravilo 56 (povprečni prejeti odmerek: 28 Gy), od tega je bilo 35 bolnikov s HB. Kemoterapijo z AC je prejelo 146 bolnikov (povprečni prejeti odmerek: 247 mg/m^2). Terapijo z AC in obsevanjem medpljučja pa je imelo 33 bolnikov, med njimi najpogosteje prav tisti s HB (44%). Bolniki so opravili enake kardiološke preiskovalne metode kot v naši raziskavi. Spremembe na srcu so odkrili pri 112 bolnikih (53%), od tega pri 106 s pomočjo ehokardiografije. Najpogostejši okvari srca sta bili okvara zaklopke (48 bolnikov 23%) in diastolična disfunkcija (57 bolnikov 28%). Na okvare zaklopk je statistično značilno vplivala vrsta maligne bolezni (najpogosteje v 41,5% so bile odkrite pri bolnikih s HB), obsevanje medpljučja in sočasno zdravljenje z obsevanjem in AC. Z multivariatno analizo z metodo odločitvenega drevesa pa so nato ugotovili, da so imeli največje tveganje za okvare zaklopk tisti bolniki, ki so imeli srce v obsevalnem polju in

niso prejeli KT z AC. Ta ugotovitev nakazuje, da KT z AC ni imela vpliva na okvaro zaklopk. Največji odstotek bolnikov z okvaro zaklopk so določili v skupini bolnikov z dobo opazovanja 20 let in več. Najpogosteje, podobno kot v naši raziskavi, so odkrili okvare mitralnih zaklopk. Najpomembnejši dejavnik tveganja za okvaro diastolične funkcije srca (IVRT – čas izovolumetrične relaksacije) je predstavljala KT z AC. Oslabljenost sistolične funkcije je imelo 15 bolnikov (7,1%). Najpomembnejši dejavnik tveganja za okvaro sistolične funkcije pa je bilo sočasno zdravljenje z AC in alkilirajočimi citostatiki. Statistično značilnega vpliva zdravljenja z AC oz. njihovega kumulativnega odmerka na iztisni delež (FS) niso uspeli dokazati. To bi lahko bila posledica dejstva, da so za zdravljenje uporabljali odmerke, ki niso predstavljali velikega tveganja za okvaro srca (povprečni kumulativni odmerek AC je bil 247mg/m^2). Tudi v tej študiji so bolniki opravili obremenitveno testiranje. Pri 102 preiskovancih so ugotovili preveliko zvečanje srčne frekvence glede na doseženo delovno obremenitev, kar je bila najverjetneje posledica zmanjšane prilagoditve srca na obremenitev. Kar pri 83 bolnikih pa so ugotovili nižjo doseženo delovno obremenitev od tiste, ki so jo pričakovali glede na starost in spol. To bi lahko bila posledica same maligne bolezni in njenega zdravljenja, telesne konstitucije, prevelike telesne mase (več kot polovica bolnikov) in telesne neaktivnosti. V omenjeni skupini 83 bolnikov so kar pri 52-ih bolnikih odkrili spremembe na srcu. Ugotovili so, da je bil glavni dejavnik tveganja za katerokoli od odkritih okvar srca obdobje zdravljenja maligne bolezni. Bolniki, ki so bili zdravljeni med leti 1968 in 1988 zaradi HB z obsevanjem medpljučja z odmerkom 30 Gy in več ter bolniki zdravljeni v enakem obdobju zaradi sarkomov, so imeli večje tveganje za nastanek okvar srca (6). V tej raziskavi so spremembe na srcu ugotovili pri večjem odstotku bolnikov (53%) kot mi v naši populaciji (41%), vendar pa je rezultate obeh raziskav med seboj težko primerjati zaradi velike heterogenosti obravnavanih malignih bolezni v pediatrični skupini preiskovancev. V obeh primerjanih raziskavah sta bili najpogosteje ugotovljeni okvara na zaklopkah in diastolična disfunkcija. Tudi mi smo ugotovili vpliv obsevanja medpljučja na nastanek okvar zaklopk. Okvare diastolične (Velenšek Prestor: 28%; naša raziskava: 15%) in sistolične funkcije (Velenšek Prestor: 7%; naša raziskava: 4%) so bile pogostejše v skupini preiskovancev, ki so se zdravili zaradi raka v otroštvu (raziskava Velenšek Prestor s sodelavci). Okvare zaklopk (Velenšek Prestor: 23%; naša raziskava: 25%) pa so bile v obeh raziskavah približno enako pogoste. Okvarjene sistolične funkcije so v prvi raziskavi opazili predvsem pri bolnikih, zdravljenih z AC, diastolične disfunkcije pa tudi pri tistih, ki so jih zdravili s

KT brez AC ali pa z obsevanjem medpljučja (6). Do podobnih ugotovitev smo prišli tudi mi, le da so bili vsi naši bolniki s sistolično disfunkcijo sočasno zdravljeni z AC, alkilirajočimi citostatiki in z RT medpljučja.

Dosedanje spremljanje delovanja srca pri bolnikih, ki so se zdravili zaradi HB v starosti od 16 do 30 let, obsega redne letne preglede na OIL in obdobje preglede pri kardiologih. V okviru ambulate za sledenje kasnih posledic se, od 5 do 7 let po zdravljenju HB vse, ki so se zdravili z AC in/ali obsevanjem medpljučja, napoti na kardiološki pregled, obremenitveno testiranje na sobnem kolesu in ehokardiografijo srca. Nadaljnje spremljanje delovanja srca poteka z ehokardiografijo na vsakih pet let oz. po presoji kardiologa tudi bolj pogosto. V primeru ugotovitve nosečnosti, nosečnico napotijo na dodaten ehokardiografski pregled za oceno srčne funkcije, saj se v tretjem mesecu gravidnosti znatno poveča volumen krvi, s tem pa obremenitev srca (9, 26). V ambulanti za sledenje kasnih posledic na vsakoletnem pregledu kontrolirajo arterijski krvni tlak, v odvzetih vzorcih krvi pa med drugim merijo tudi nivoje krvnega sladkorja in maščob. Pomemben sestavni del dela v ambulanti je svetovanje o zdravem načinu življenja, predvsem opustitvi kajenja, zdravem načinu prehranjevanja in redni zmerni telesni aktivnosti. Hodgson je zbral in pregledal ugotovitve več raziskav, pri čemer je v svojem članku dal poudarek na dolgoročno zdravstveno oskrbo bolnikov, ki so preživeli HB. V njem je poleg obeh glavnih dejavnikov tveganja za razvoj bolezni srca, to sta obsevanje madpljučja in KT z AC, opozoril tudi na velik pomen ostalih klasičnih dejavnikov tveganja in priporočil spremljanje slednjih na vsake 2 do 3 leta (9).

V literaturi zasledimo številne smernice za spremljanje delovanja srca po končanem zdravljenju raka v otroštvu (42), ne pa tudi za tiste osebe, ki so se zdravile v odrasli dobi. Glede na številne različne dejavnike tveganja: kumulativni odmerki AC in obsevanje medpljučja, starost ob zdravljenju, spol, doba opazovanja, predhodne okvare srca, nosečnost, priporočajo različne sheme spremljanja delovanja srca (56, 57, 58). Med različnimi kardiološkimi preiskavami sta za spremljanje kasnih posledic na srcu osnovni EKG in ehokardiografija. Velenšek Prestorjeva s sodelavci je v raziskavi pri otrocih, zdravljenih z AC in/ali obsevanjem medpljučja, ugotovila pomembnost spremljanja teh bolnikov in predlagala njihovo spremljanje z ehokardiografijo vsaj na vsakih pet let oz. še pogosteje, če tako presodi kardiolog glede na ugotovljene spremembe na srcu (6). Leeuwen-Segarceance in sodelavci so na podlagi ugotovitev številnih raziskav priporočili,

da je potrebno bolnike, ki so preživeli HB, spremljati zaradi povečane možnosti nastanka kardiovaskularnih bolezni. Pri bolnikih, pri katerih je bila HB diagnosticirana pri starosti 45 let ali več, predlagajo začetek spremljanja 5 let po zadnjem obsevanju medpljučja. Enako predlagajo tudi za mlajše bolnike, ki so imeli obsevano medpljučje, in imajo dva ali več klasičnih dejavnikov tveganja za razvoj kardiovaskularnih bolezni (hipertenzija, hiperholesterolemija, sladkorna bolezen, debelost, kajenje, pozitivna družinska anamneza za kardiovaskularne bolezni). Ti pacienti imajo namreč povečano tveganje za razvoj ateroskleroze, ki jo lahko RT dodatno pospeši. Za bolnike, ki so se zdravili v starosti pod 45 let in nimajo klasičnih dejavnikov tveganja za nastanek kardiovaskularnih bolezni, priporočajo začetek spremljanja delovanja srca 10 let po zadnjem obsevanju medpljučja. Paciente brez znakov ali simptomov kardiovaskularnih bolezni ali bolezni zaklopk naj bi nato spremljali v 5 letnih intervalih (41).

Na podlagi izsledkov naše in številnih drugih raziskav ugotavljamo, da je sledenje kasnim posledicam, po zdravljenju HB pri adolescentnih in mladih odraslih nujno potrebno. Podobno kot avtorji drugih raziskav smo tudi mi ugotovili, da je ehokardiografija najpomembnejša preiskovalna metoda za sledenje kasnim posledicam na srcu po zdravljenju HB (19, 30, 59). Obremenitveno testiranje na sobnem kolesu se je izkazalo za manj uporabno preiskovalno metodo v ta namen. Z obremenitvenim testiranjem smo namreč odkrili le en primer blage koronarne bolezni, enega z zmerno sinusno tahikardijo ter enega s povišanim arterijskim krvnim tlakom, zaradi česar sta dva preiskovanca dobila ustrezna zdravila. Namen obremenitvenega testiranja je predvsem zgodnje odkrivanje ishemične bolezni srca, zato bomo bolnika, pri katerem smo ugotovili blago koronarno bolezen še nadalje spremljali z uporabo te metode in ugotavljali njeno učinkovitost. Sicer pa bomo na obremenitveno testiranje napotili le tiste bolnike, pri katerih je tveganje za nastanek ishemične bolezni srca veliko, to je v primerih, ko imajo prisotne dejavnike tveganja, kot so: RT medpljučja z odmerkom 30 Gy in več, z ali brez sočasne KT z AC in ostale klasične dejavnike tveganja za kardiovaskularna obolenja ter pozitivno družinsko anamnezo glede kardiovaskularnih obolenj.

Pri tem se kaže potreba po dodatnih, še učinkovitejših neinvazivnih preiskovalnih metodah za zgodnje odkrivanje ishemične bolezni srca. Heidenreich in sodelavci na podlagi izsledkov druge študije navajajo, da mnogi z obsevanjem zdravljeni bolniki s HB, ki so doživeli nenadno smrt zaradi akutnega miokardnega infarkta, niso imeli klasičnih

dejavnikov tveganja za nastanek koronarnoarterijskih bolezni. Prav tako pri njih niso poročali o simptomih koronarne bolezni ob kliničnem pregledu, opravljenem kratek čas pred usodnim dogodkom (54). Tudi Byrd in Mendes sta na podlagi ugotovitev številnih raziskav o srčnih zapletih pri bolnikih, ki so imeli obsevanje medpljučja ugotovila, da je ehokardiografija odlična metoda za ocenjevanje srčnih zaklopk in prekatne funkcije, pri čemer pa je manj uporabna za diagnosticiranje koronarne arterijske bolezni ali zadebelitve perikarda. Bolj občutljivi tehniki, kot sta računalniška tomografija in magnetna resonanca srca se lahko izkažeta veliko bolj učinkoviti za odkrivanje navedenih patologij, vendar je razpoložljivost obeh še vedno omejena (38). Tudi obremenitvena ehokardiografija s prikazom področne motnje gibanja stene levega prekata med obremenitvijo predstavlja občutljiv kazalnik ishemije srčne mišice, a je težko dosegljiva (26).

5. OMEJITVE RAZISKAVE

V naši raziskavi nismo imeli na razpolago vseh preiskovanih podatkov za vse vključene bolnike, ker ti niso opravili vseh predvidenih kardioloških preiskav oziroma so se določeni dokumenti med hrambo izgubili. Pri eni bolnici, ki je imela ustrezne kardiološke izvide, so se izgubili številski podatki o prejetih odmerkih AC in obsevanju medpljučja. Od 124 še živečih bolnikov iz preiskovane populacije jih 20 ne hodi na preglede oziroma se jih ne udeležuje redno. Nekateri preiskovanci kljub predpisanim napotnicam in ponovnim priporočilom niso želeli opraviti kardioloških pregledov.

Poleg nerazpoložljivosti nekaterih podatkov je pomanjkljivost naše študije tudi v tem, da preiskovanci kardioloških preiskav niso opravljali le pri enem kardiologu in na istih aparatih. Naši preiskovanci namreč prihajajo iz cele Slovenije, kardiološke preglede pa so opravili v bližini svojih bivališč. Kontrolne skupine, s pomočjo katere bi ugotavljali ali so spremembe na srcu lahko normalno prisotne v podobni skupini zdravih ljudi, nismo imeli.

V naši raziskavi zaradi pomanjkljivih podatkov tudi nismo mogli upoštevati vseh ostalih pomembnih klasičnih dejavnikov tveganja za nastanek bolezni srca, ki bi lahko vplivali na njihov razvoj, temveč le nekatere od njih.

Prav tako nismo imeli podatkov o tem, ali so preiskovanci imeli opravljene kardiološke preiskave pred, med in takoj po zdravljenju HB, zato ne moremo trditi, da niso imeli patoloških sprememb na srcu že pred začetkom terapije. Da bi razjasnili, ali so prisotne okvare na srcu posledica zdravljenja HB, bi morali izvesti bodisi prospektivno raziskavo s kontrolno skupino ali pa raziskavo »case control«.

6. SKLEP

V diplomski nalogi smo obravnavali vse bolnike, ki so se v Sloveniji zdravili zaradi Hodgkinove bolezni v obdobju od 1980 do 1995, in sicer v starosti od 16 do 30 let. V izbrani populaciji smo v skupini 102 bolnikov, ki so opravili predpisane kardiološke preiskave, ugotovili okvaro srca pri 42 od njih. Ugotovili smo, da je zdravljenje z obsevanjem medpljučja pomembnejši dejavnik tveganja za okvaro srca kot pa KT z AC. Obsevanje medpljučja je bil najpomembnejši dejavnik tveganja za okvaro srčnih zaklopk, zdravljenje z AC pa za okvaro sistolične funkcije srca. Tudi daljša doba opazovanja bolnikov je vplivala na pogostost odkritih okvar srca.

Ehokardiografija se je izkazala kot najpomembnejša kardiološka preiskovalna metoda za odkrivanje kasnih posledic zdravljenja HB. V raziskavi pa smo tudi ugotovili, da nimamo na razpolago dovolj občutljive preiskovalne metode za zaznavanje sprememb, ki bi napovedovale napredovanje različnih srčnih bolezni, predvsem koronarnih bolezni srca. Na podlagi rezultatov naše in izsledkov številnih drugih raziskav ugotavljamo, da je sledenje kasnim posledicam po zdravljenju HB pri adolescentnih in mladih odraslih nujno potrebno. Priporočamo, da se pri vseh bolnikih, ki so se zdravili zaradi HB v starosti od 16 do 30 let, kontinuirano spremlja delovanje srca, v okviru ambulate za sledenje kasnim posledicam. Predlagamo, da bi bolnike, ki so se zdravili z AC in/ali obsevanjem medpljučja, po 5 do 7 letih od zaključka zdravljenja HB napotili na kardiološki pregled in ehokardiografijo srca. V primerih velikega tveganja za nastanek ishemične bolezni srca, to je ob prisotnih dejavnikih tveganja, kot so: RT medpljučja z odmerkom 30 Gy in več, z ali brez KT z AC in ostali klasični dejavniki tveganja za razvoj kardiovaskularnih obolenj ter pozitivna družinska anamneza, bi morali bolnike napotiti tudi na obremenitveno testiranje. Nadaljnje spremljanje delovanja srca bi potekalo na vsakih 2-5 let z ehokardiografijo, v odvisnosti od velikosti prejetih odmerkov ionizirajočega sevanja na medpljučje in AC oz. po presoji kardiologa. V ambulantni za spremljanje kasnih posledic pa bi bilo priporočljivo redno spremljanje arterijskega krvnega tlaka ter nivoja krvnega sladkorja in maščob v krvi. Nujno potrebno je tudi svetovanje bolnikom glede zdravega načina življenja, predvsem o opustitvi kajenja, zdravem načinu prehranjevanja in redni telesni aktivnosti.

S to diplomsko nalogo smo opravili prvo nacionalno populacijsko raziskavo na bolnikih, ki so se v Sloveniji v starosti od 16 do 30 let zdravili zaradi HB. Z njo smo predstavili dejansko stanje kasnih posledic na srcu v Sloveniji pri izbrani populaciji in izdelali priporočila za sledenje delovanja srca pri teh bolnikih.

Naša raziskava prispeva dodatno znanje o kasnih posledicah na srcu po zdravljenju HB v mladi odrasli dobi tudi v mednarodnem merilu, saj so tovrstne populacijske raziskave izredno redke.

Podatke o preiskovancih, njihovi maligni bolezni in zdravljenju ter izsledke kardioloških preiskav smo uredili in vnesli v računalniško podatkovno bazo, kar omogoča njihovo nadaljnjo statistično obdelavo, predvsem multivariatne analize in kontinuirano sledenje delovanja srca pri tej populaciji bolnikov.

7. VIRI

1. Kennedy-Nasser A A, Haney P, Bollard C M: Hodgkin Disease and the Role of the Immune System. *Pediatric Hematology and Oncology* 2011; 28:176-186.
2. Novakovič S., et al.: *Onkologija: raziskovanje, diagnostika in raziskovanje raka*, 1. izdaja, Mladinska knjiga, Ljubljana, 2009: 374-381, 120-152.
3. Register raka Republike Slovenije, Letno poročilo 2008, Rak v Sloveniji, Ljubljana, Onkološki inštitut, 2008: 40-44, 81.

(http://www.onko-i.si/fileadmin/onko/datoteke/dokumenti/LP_2008.pdf)
(6.2.2013).
4. Kocjančič A, Mravlje F, Štajer D: *Interna medicina*, 3. izdaja, Littera Picta, Ljubljana, 2005: 1273-1275, 240-244, 54-114.
5. Benedikt-Dolničar M: Limfomi pri otrocih in mladostnikih. *Slovenija proti raku*, 2006; 14: 22-23.
6. Velenšek Prestor V: *Okvara srca po zdravljenju raka v otroštvu*. Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta, doktorska disertacija, Ljubljana 2005.
7. Tsai H, Gjesdal O, Wethal T, Hermann Haugaa C, Fosså A, Fosså AD in Edvardsen T: Left Ventricular Function Assessed by Two-Dimensional Speckle Tracking Echocardiography, Long-Term Survivors of Hodgkin's Lymphoma Treated by Mediastinal Radiotherapy With or Without Anthracycline Therapy. *American Journal of Cardiology* 2011; 107: 472-477.
8. Alehan A, Sahin M, Varan A, Yildirim I, Kupeli S in Buyukpamukcu M: Tissue Doppler Evaluation of Systolic and Diastolic Cardiac Function in Long-Term Survivors of Hodgkin Lymphoma. *Pediatric Blood & Cancer* 2012; 58: 250-255.
9. Hodgson D C: Hodgkin Lymphoma: The Follow-Up of Long-Term Survivors. *Hematology / Oncology Clinic of North America* 2008; 22: 233-244.

10. Slika srca, zaklopk; društvo srčnih otrok,
<http://www.srcki.si/?lng=slo&cont=31&l=2>, (2.6.2013).
11. Albin A, Pennesi G, Donatelli F, Cammarota R, Flora S, Noonan D M:
Cardiotoxicity of Anticancer Drugs: The Need for Cardio-Oncology and Cardio-
Oncological Prevention. *Journal of the National Cancer Institute* 2010;102:14–25.
12. Minotti G, Menna P, Salvatorelli E, Cairo G, Gianni L: Anthracyclines: Molecular
Advances and Pharmacologic Developments in Antitumor Activity and
Cardiotoxicity. *Pharmacological reviews* 2004; 56: 185-229.
13. Rang H P, Dale M M, Ritter J M, Flower R J, Henderson G: *Pharmacology*, 7.
izdaja, Elsevier Churchill Livingstone, London, 2012: 681-682, 246-283.
14. Schimmel K, Richel D, Van den Brink R, Guchelaar H J: Cardiotoxicity of
cytotoxic drugs. *Cancer Treatment Reviews* 2004; 30: 181-191.
15. Zdravila.net, SMPC doksorubicin,
(<http://www.zdravila.net/navodilo.php?navodilo=s-006790.pdf&dir=smpc>)
(6.2.2013).
16. Zdravila.net, SMPC epirubicin, (<http://www.zdravila.net/navodilo.php?navodilo=s-006791.pdf&dir=smpc>) (6.2.2013).
17. Levitt G: Cardioprotection. *British Journal of Haematology* 1999; 106: 860-869.
18. Minotti G, Parlani M, Salvatorelli E, Menna P, Cipollone A, Animati F, Maggi C
A, Manzini S: Impairment of myocardial contractility by anticancer anthracyclines:
role of secondary alcohol metabolites and evidence of reduced toxicity by a novel
disaccharide analogue. *British Journal of Pharmacology* 2001; 134: 1271-1278.
19. Velenšek Prestor V, Rakovec P, Koželj M, Jereb B, Kržišnik C: Pomen sledenja
srčne funkcije pri mladostnikih, zdravljenih z antraciklini zaradi raka v otroštvu.
Zdravniški vestnik 2000; 69: 499-504.
20. Pihkala J, Saarinen U M, Lundstrom U, Virtanen K, Virkola K, Siimes M A,
Pesonen E: Myocardial Function in Children and Adolescents after Therapy with
Anthracyclines and Chest Irradiation. *European Journal of Cancer* 1996; 32: 97-103.

21. Ribarič S et al.: Temelji patološke fiziologije, 1. izdaja, Littera picta, Ljubljana, 2009: 39-42, 185-191.
22. Ewer M S, Medscape education: Cardiotoxicity of Anticancer Treatments: What the Cardiologist Should Know: Radiation-induced Heart Disease. Nature Publishing Group, 2010 (http://www.medscape.org/viewarticle/727012_5) (2.6.2013).
23. Hodgson D C: Late Effects in the Era of Modern Therapy for Hodgkin Lymphoma. American Society of Hematology 2011; 1: 323-329.
24. Girinskya T, Maazenb R, Spechtc L, Alemand B, Poortmanse P, Lievensf Y, Meijndersg P, Ghalibafiana M, Meerwaldth J, Noordijki E: Involved-node radiotherapy (INRT) in patients with early Hodgkin lymphoma: Concepts and guidelines. Radiotherapy and Oncology 2006; 79: 270-277.
25. Smernice za obravnavo bolnikov z malignimi limfomi: http://www.onko-i.si/uploads/media/Doktrina_2010.pdf (6.2.2013).
26. Košnik M et al.: Interna medicina, 4. izdaja, Littera Picta, Ljubljana, 2011: 113-348, 1346-1349.
27. Ribarič S et al.: Seminarji iz patološke fiziologije, 1. izdaja, Littera picta, Ljubljana, 2008: 151-157.
28. Jerše M, Srčne napake, 1. izdaja, Rdeči križ Slovenije, Ljubljana, 2001: 26-49.
29. Velenšek Prestor V, Mazič V, Rakovec P, Demšar D, Križnik C, Jereb B, Benedik Dolničar M, Anžič J: Okvara srca po zdravljenju raka v otroštvu. Onkologija 2006; 10: 81-84.
30. Velenšek Prestor V: Pozne posledice zdravljenja z antraciklini na srcu otrok z levkemijo. Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta, magistrsko delo, Ljubljana 1999.
31. Agarwal R, Gosain P, Kirkpatrick J N, Alyousef T, Doukky R, Singh G, Umscheid C A: Tissue Doppler imaging for diagnosis of coronary artery disease: systematic review and meta-analysis. Cardiovascular Ultrasound 2012; 10: 47 (1-9).

32. Dolenc J, Koželj M, Zver S: Obravnava hematoloških bolnikov, zdravljenih s kardiotoksičnimi zdravili. Zdravniški vestnik 2008; 77: 19-24.
33. Tretjak M., Koželj M: Ocena funkcije levega prekata s tkivno doplersko ehokardiografijo. Zdravniški vestnik 2004; 73: 663-6.
34. Liposomalni doksorubicin:
<http://www.macmillan.org.uk/Cancerinformation/Cancertreatment/Treatmenttypes/Chemotherapy/Individualdrugs/Liposomaldoxorubicin.aspx> (6.2.2013).
35. Liposomalni daunorubicin:
<http://www.macmillan.org.uk/Cancerinformation/Cancertreatment/Treatmenttypes/Chemotherapy/Individualdrugs/Liposomaldaunorubicin.aspx> (6.2.2013).
36. FDA poročilo deksrazoksan:
<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm263729.htm> (6.2.2013).
37. EMA, deksrazoksan:
http://www.ema.europa.eu/docs/sl_SI/document_library/Referrals_document/Dexrazoxane_31/WC500108011.pdf (6.2.2013).
38. Byrd F B, Mendes L A: Cardiac Complications of Mediastinal Radiotherapy. Journal of the American College of Cardiology 2003; 42: 750-751.
39. Kapš P et al.: Bolezni srca in ožilja, 1. izdaja, Grafika Tomi, Novo mesto, 2009: 352–365.
40. Ng A, Bernardo M P, Weller E, Backstrand K H, Silver B, Marcus K C, Tarbell N J, Friedberg J, Canellos G P, Mauch P M: Long-Term Survival and Competing Causes of Death in Patients With Early-Stage Hodgkin's Disease Treated at Age 50 or Younger. Journal of Clinical Oncology 2002; 20: 2101-2108.
41. Leeuwen-Segarceanu E M, Bos W, Dorresteijn L, Rensing B, Heyden J, Vogels O, Biesma D: Screening Hodgkin lymphoma survivors for radiotherapy induced cardiovascular disease. Cancer Treatment Reviews 2011; 37: 391-403.

42. Abosoudah I, Greenberg M L, Ness KK, Benson L, Nathan P C: Echocardiographic Surveillance for Asymptomatic Late-Onset Anthracycline Cardiomyopathy in Childhood Cancer Survivors. *Pediatric Blood & Cancer* 2011; 57: 467-472.
43. Sledenje kasnih posledic zdravljenja raka v otroštvu in adolescenci na Onkološkem inštitutu Ljubljana.: http://www.onko-i.si/dejavnosti/zdravstvena_dejavnost/skupne_zdravstvene_dejavnosti/enota_za_ugotavljanje_kasnih_posledic_raka/sledenje_kasnih_posledic/index.html (6.2.2013).
44. Jereb B: Model for Long – Term Follow – Up of Survivors of Childhood Cancer. *Medical and Pediatric Oncology* 2000; 34: 256-258.
45. Cardinale D, Colombo A, Lamantia G, Colombo N, Civelli M, De Giacomi G, Rubino M, Veglia F, Fiorentini C, Cipolla CM: Anthracycline-induced cardiomyopathy: clinical relevance and response to pharmacologic therapy. *Journal of the American College of Cardiology* 2010;55: 213-220.
46. Smith T et al.: Družinska zdravstvena enciklopedija, 1. izdaja, Državna založba Slovenije, 1992: 503, 889.
47. Web Doctor: (<http://www.onko-i.si/fileadmin/onko/datoteke/dokumenti/webdoctor2.pdf>) (6.2.2013).
48. CTCAE: http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf (6.2.2013).
49. Galper S L, Yu J B, Mauch P M, Strasser J F, Silver B, LaCasce A, Marcus K J, Stevenson M A, Chen M H, Ng A K: Clinically significant cardiac disease in patients with Hodgkin lymphoma treated with mediastinal irradiation. *Blood* 2011; 117: 412-418.
50. Swerdlow A J, Higgins C D, Smith P, Cunningham D, Hancock B W, Horwich A, Hoskin P J, Lister A, Radford J A, Rohatiner A Z S, Linch D C: Myocardial Infarction Mortality Risk After Treatment for Hodgkin Disease: A Collaborative British Cohort Study. *Journal of the National Cancer Institute* 2007; 99: 206-214.
51. Aleman B M P, Van den Belt-Dusebout A W, De Bruin M L, Van 't Veer M B, Baaijens M H A, De Boer J P, Hart A A, Willem J, Klokman W J, Kuenen M A,

- Ouwens G M, Bartelink H, Van Leeuwen F E: Late cardiotoxicity after treatment for Hodgkin lymphoma. *Blood* 2007;109: 1878-1886.
52. Lund M B, Ihlen H, Voss B, Abrahamsen A F, Nome O, Kongerud J, Stugaard M, Forfang K: Increased risk of heart valve regurgitation after mediastinal radiation for Hodgkin's disease: an echocardiographic study. *Heart* 1996; 75: 591-595.
53. Wethal T, Lund M B, Edvardsen T, Fossa SD, Pripp A H, Holte H, Kjekshus J, Fossa A: Valvular dysfunction and left ventricular changes in Hodgkin's lymphoma survivors. A longitudinal study. *British Journal of Cancer* 2009; 101: 575–581.
54. Heidenreich P A, Schnittger I, Strauss H W, Vagelos R H, Lee B K, Mariscal C S, Tate D J, Horning S J, Hoppe R T, Hancock S L: Screening for Coronary Artery Disease After Mediastinal Irradiation for Hodgkin's Disease. *American Society of Clinical Oncology* 2007; 25: 43-49.
55. Heidenreich P A, Hancock S L, Vagelos R H, Lee B K, Schnittger I: Diastolic dysfunction after mediastinal irradiation. *American Heart Journal* 2005; 150(5): 977-82.
56. Smernice za spremljanje bolnikov:
<http://www.survivorshipguidelines.org/pdf/heartHealth.pdf> (6.2.2013).
57. Smernice za spremljanje bolnikov:
<http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/76/section5.html> (6.2.2013).
58. Smernice za spremljanje bolnikov:
<http://www.survivorshipguidelines.org/pdf/ltfuguidelines.pdf> (6.2.2013).
59. Rakovec P, Zadavec Zaletel L, Latifić Jasnič D in Jereb B: Prizadetost srca po obsevanju in kemoterapiji Hodgkinove bolezni. *Onkologija* 2011; 15: 59-60.