

Prizadetost pljuč in srca po obsevanju ter kemoterapiji Hodgkinove bolezni

Lorna Zadavec Zaletel, Katarina Osolnik in Berta Jereb

Izvleček

Akutne in kronične okvare pljuč po zdravljenju raka v otroštvu so po sodobnem zdravljenju redke in običajno brez kliničnih znakov ter simptomov. Pri bolnici, ki je bila v otroštvu zdravljena zaradi Hodgkinovega limfoma z obsevanjem vratu, supraklavikularnih bezgavk in mediastinuma ter s kemoterapijo, so kvarne posledice verjetna kombinacija neugodnih učinkov tega zdravljenja na srce in pljuča. Pri naši bolnici je glede na potek in napredovanje pljučne prizadetosti v ospredju vaskularna prizadetost - pljučna vaskulopatija, ki je bila s histološkim pregledom bioptata pljučnega tkiva tudi potrjena. Pri opisu želimo opozoriti na kroničen ter progredienten potek bolezni, ki terja zahtevno obravnavo specialistov in 22 let po zdravljenju povzroča težko invalidnost.

Uvod

Akutne in kronične okvare pljuč po zdravljenju raka v otroštvu so med drugimi lahko pneumonitis, pljučna fibroza in spontani pneumotoraks (1). Po sodobnem zdravljenju so takšne posledice redke, običajno so brez kliničnih simptomov. Pri oceni tveganja za pljučne okvare je treba upoštevati specifične kemoterapevtske agense ter volumen in dozo obsevanja pljuč. Tveganje za kronično okvaro pljuč po zdravljenju še dodatno povečajo npr. infekcija, druge bolezni (npr. astma), kajenje in operativni posegi. Poročali so o 5 % kumulativni incidenci pljučne fibroze pri otrocih, zdravljenih zaradi raka z obsevanjem, in samo o 1 % pri tistih, ki so bili zdravljeni zgolj s kemoterapijo (2).

Z Rtg preiskavo 242 preživelih od raka v otroštvu so bile ugotovljene različne spremembe (limfadenopatija, fibroza pljuč, zadebeljena pleura) pri 79 osebah (22 %), najpogosteje pri tistih, ki so imeli obsevani mediastinum. S testi pljučne funkcije pa so bile ugotovljene abnormalne vrednosti pri 25 % oseb, prav tako največ pri nekdanjih bolnikih, zdravljenih zaradi HB ali NHL. Dva od istih preiskovancev sta umrla, eden zaradi mezotelioma, drugi zaradi pljučnega raka. Na osnovi teh izkušenj se priporoča predvsem spirometrija za ugotavljanje pljučnih okvar in Rtg, predvsem zaradi možnosti sekundarnega tumorja (3, 4).

Pri opisu naše bolnice želimo opozoriti na kroničen in progredienten potek bolezni, ki terja zahtevno obravnavo specialistov ter 22 let po zdravljenju povzroča težko invalidnost.

Prikaz primera

Deklica M. Š. je bila **januarja 1980**, v starosti 12 let, zaradi težke sape sprejeta v bolnišnico. Ugotovili so pleuralni izliv in velik mediastinalen tumor. Histološki pregled z mediastinoskopijo odvzetega vzorca mediastinalnega tumorja je pokazal,

da gre za Hodgkinovo bolezen (HB) tipa nodularna skleroza. V fizikalnem pregledu so ugotavljali oteklino obraza in vratu ter razširjene vratne žile zaradi sindroma vene cave. Zaradi težkega stanja so uvedli obsevanje mediastinuma in kortikosteroida (Ultralan). Med obsevanjem je prebolela herpes zooster. Po obsevanju (30 Gy, 2 Gy na dan, skozi dve opozitni polji na Philips Rtg-aparatu) se je stanje izboljšalo, edem obraza in pleuralni izliv sta izzvenela, tumor v mediastinumu se je zmanjšal, tipati pa je bilo povečane bezgavke na vratu. Citološki pregled punktata teh bezgavk je potrdil diagnozo HB.

Po izboljšanju in končanem obsevanju mediastinuma je bila opravljena »staging laparatomija« z biopsijo kostnega mozga, paraaortnih, mezenterialnih in bezgavk hilusa vranice, punkcijo jeter ter splenektomijo. Nikjer ni bila ugotovljena HB, zato je bil določen stadij II. Zaradi zelo težke klinične simptomatike in velikega mediastinalnega tumorja ob diagnozi je bila uvedena kemoterapija po shemi MOPP (Nitrogen Mustard, Oncovin, Procarbazine, Pronison). Prejela je skupno šest ciklov te kemoterapije in imela še obsevanje vratu ter supraklavikularnih kotanj, z odmerkom 30 Gy. Zdravljenje je zaključila **septembra 1980**; vratne bezgavke niso bile več tipljive, rentgenski izvid pljuč, mediastinuma in srca je bil v mejah normale. Deklica je bila redno pregledovana na kontrolah v ambulanti pediatrične klinike, recidiva bolezni niso ugotovili. Zaradi splenektomije so priporočali cepljenje s pneumovaks vakcino in vakcino proti hemofilus influence, enkrat na pet let.

Novembra 1988 je bila poklicana za nadaljnje kontrole v ambulanto za ugotavljanje poznih posledic zdravljenja raka v otroštvu na Onkološkem inštitutu Ljubljana. Navajala je obstopacijo in porast telesne teže, recidiva bolezni ni bilo najti, hemogram in biokemijski izvidi krvi so bili v mejah normale, razen povišane vrednosti TSH. Zaradi povišane vrednosti TSH in kliničnih znakov hipotiroze je bila uvedena terapija z Vobenolom. Ob nadaljnjih kontrolah so ugotavljali izboljšanje zdravstvenega stanja in normalne vrednosti TSH, T3, T4, Tg ter ščitničnih protiteles.

Marca 1991 je nekdanja bolnica imela spontani splav z abrazijo.

Januarja 1992 je bila ponovno noseča. Bila je Rh negativna, soproj pa Rh pozitiven. Ob pregledu je bila brez znakov recidiva, krvni izvidi so bili v mejah normale. Rodila je zdravo hčerko, brez zapletov.

Augusta 1994 je začela suho kašljati, v trajanju nekaj tednov, imela je bolečine v prsih, povišane telesne temperature pa ni imela. Z Rtg pregledom pljuč v bolnišnici Jesenice so ugotovili intersticijalne infiltrate v parenhimu v levih pljučih in uvedli terapijo z antibiotiki (sprva hiconcil, nato eritromicin in še vibramicin).

Novembra 1995 je prebolela tonzilitis, z visoko vročino. Prejemala je ospen in se pozdravila. Nadaljevala je z vsakoletnimi kontrolami. Redno je prejemala vobenol.

Decembra 1997 ni ugotavljala bistvenih sprememb. Kot ob prejšnjih pregledih je bila prisotna atrofija mehkih tkiv nad sternumom in paravertebralno v obsevanem predelu. Navajala je občasne temperature in neopredeljive bolečine levo v prsnem košu ob naporni hoji. Rtg pljuč in krvni izvidi so bili v mejah normale.

Maja 1998 je prebolela respiratorni infekt. Kašelj in vročina sta po terapiji z antibiotikom fromilidom izzvenela.

Oktobra 2001 je imela spontani splav.

Junija 2002 je ob pregledu navajala razbijanje srca, ne pa bolečin. Pregledana je bila pri kardiologu, z EHO srca so ugotovili fibrozo lističev aortne zaklopke z manjšo aortno insuficienco, rahlo zadebeljenost lističev mitralne zaklopke, znake prolapsa sprednjega lista, hemo-dinamsko pomembno mitralno insuficienco ter manjšo trikuspidalno insuficienco.

Julija 2003 je bil zaradi zvišanega števila trombocitov uveden aspirin 100 mg, 1-krat dnevno.

Junija 2006 je imela zaradi težav z aritmijo pregled pri kardiologu. S 24-urnim holter- monitoringom so bile ugotovljene občasne supraventrikularne ekstrasistole, uvedena je bila terapija s propranololom.

Julija 2007 je bila hospitalizirana v SB Jesenice zaradi hudega dušenja. Težko dihanje se je pojavilo nenadoma, ponoči, leže ni mogla do zraka, močno je suho pokašljevala in ob tem imela bolečine v predelu rebrih lokov spredaj. Pojavili so se ekspiratorni piski. **Rtg pljuč** je pokazal zadebeljen intersticij, nežno zasenčenje celotnih pljuč, razširjeno centralno pljučno žilje, povečano srce, pleuralnega izliva pa ne. **UZ** srca je pokazal isto kot že prej. Kardiolog je ugotavljal minimalno aortno insuficienco, trikuspidalno insuficienco I. do II. stopnje ter mitralno insuficienco II. do III. stopnje. Prejemala je propranolol 2 x 20 mg, euthyrox izmenično 100 oz. 50 mcg ter aspirin protect 100 mg. Zadnje cepljenje s pneumovaks vakcino je imela leta 2004. Priporočali so 4-urni delovni čas in operacijo zaklopk.

Od takrat je bila večkrat hospitalizirana na Kliniki Golnik, v ambulanto Onkološkega inštituta Ljubljana je hodila na redne enoletne kontrole.

Septembra 2007 je bil na Kliniki Golnik ugotovljen prolaps mitralne zaklopke, mitralna in aortna insuficienca. Ob reviziji HRCT-ja je bilo podano mnenje, da gre le za posledice srčnega popuščanja.

Marca 2008 je bila narejena plastika mitralne zaklopke. Kontrolni UZ srca je pokazal manjšo mitralno insuficienco, a še vedno izrazito trikuspidalno insuficienco. Klinično stanje se je izboljšalo.

Avgusta 2008 je bila zaradi dispneje in ortopneje ponovno sprejeta na Kliniko Golnik. Opravljeni sta bili transbronhialna biopsija (TBB) in bronhoalveolarna lavaža (BAL); BAL je bil brez pomembnih odstopov od normale, TBB ni bila diagno-

stična, z dodatnimi barvanji je bila izključevana tudi amiloidoza. Ugotovljena je bila ANA v titru več kot 1:640, pozitivna je bila tudi ENA (RTE 2). Zaradi suma na Sjoegrenov sindrom je bila pregledana v ambulanti za Sjoegrenov sindrom, kjer tega niso potrdili, ugotovili pa so fibrozno spremenjeno in atrofično submandibularno slinavko, kot posledico stanja po radioterapiji glave in vratu. Pljučna funkcija ob tej hospitalizaciji je pokazala poslabšanje v upadu pljučnih volumnov in pomemben upad difuzijske kapacitete za CO na 43 %.

Decembra 2008 je bila hospitalizirana na Kliniki Golnik, kjer je bila opravljena pljučna biopsija glede na pomemben upad difuzijske kapacitete za CO in ob šestem testu hoje ugotovljeni desaturaciji pri minimalnih naporih. Histološki izvid je pokazal difuzno intersticijsko fibrozo po tipu NSIP - fibrotični tip. Ugotovljena je bila pljučna arterijska vaskulopatija, verjetno spremembe po kemo- in radioterapiji, diferencialno diagnostično pa ni bilo mogoče ovreči možnosti prizadetosti pljuč v sklopu še neverificirane sistemske bolezni veziva. Zaradi sprememb po tipu NSIP, lahko fibrotični tip, je bil bolnici uveden sistemski glukokortikoid v odmerku 0,6 mg/kg TT, od januarja 2009 do marca 2010 v padajočem odmerku.

Marca 2010 je bila bolnica ponovno sprejeta zaradi dispneje in pridruženih hemoptiz, ob zvišani telesni temperaturi. Pljučna funkcija ob tej hospitalizaciji ni pokazala izboljšanja, zdravljenje s sistemskimi glukokortikoidi je bilo ocenjeno za neupešno in ukinjeno. UZ srca je pokazal normalno sistolno funkcijo in pljučno hipertenzijo, bolnica je bila napotena h kardiologu.

Decembra 2011 v pljučni funkciji ni bilo poslabšanja. Na rtg p.c. v primerjavi s sliko izpred enega leta ni bilo novih sprememb, prisotne so bile minimalne intersticijske zgoštve in nakazano razširjeni pulmonalni arteriji. Ob hospitalizaciji na Kardiološki kliniki je kateterizacija desnega srca pokazala pljučno hipertenzijo 70 mmHg + CVP. Zato dodatno zdravljenje pljučne prizadetosti (idiopatska intersticijska pljučnica po tipu NSIP - lahko fibrotični tip), ki ni kazala znakov napredovanja, ni bila indicirano.

Glede na to, da je bila gospa kandidatka za morebitno transplantacijo srca, je bilo opozorjeno na pomen ugotovljene vaskulopatije kot možnega razloga za ugotovljeno hudo pljučno hipertenzijo.

Novembra 2012 je imela zadnjo kontrolo v ambulanti Onkološkega inštituta, na terapiji z euthyroxom, mitralna insuficienca, srčno popuščanje, stanje po plastiki mitralne zaklopke, difuzna intersticijska pljučna fibroza po vzorcu NSIP.

25. februarja 2013 je bila ponovno hospitalizirana na Golniku zaradi hemoptoe. CTA pljučnih arterij je pokazal povečano srce, dilatirane vse štiri srčne votline, razširjeno pulmonalno deblo in visoko pozicijo leve glavne pulmonalne arterije, kar kaže na pljučno hipertenzijo, brez znakov za pljučne trombembolizme ali krvavitev v pljučni parenhim. Z bronhoskopijo je bila ugotovljena kri v obeh bronhialnih hemisistemih. Po zdravljenju akutnega bronhitisa, ki je bil možen povod hemoptoe pri napredovali pljučni hipertenziji, se je izkašljevanje krvi ustavilo. Bolnica je bila za nadaljevanje diagnostike, predvsem pa za odločitev o uvedbi zdravljenja, premeščena v UKC Ljubljana.

RAZPRAVA:

Pri bolnici, ki je bila v otroštvu zdravljena zaradi Hodgkinovega limfoma z obsevanjem vratu, supraklavikularnih bezgavk in mediastinuma ter s kemoterapijo, so kvarne posledice verjetna kombinacija neugodnih učinkov tega zdravljenja na srce in pljuča.

Glede na potek in napredovanje pljučne prizadetosti v času od septembra 2007 do decembra 2011 je v ospredju vaskularna prizadetost - pljučna vaskulopatija, ki je bila s histološkim pregledom kirurške pljučne biopsije tudi potrjena. Glede na opazovani porast tlakov v desnem delu srca gre v času tega opazovanja primarno za vaskularno prizadetost, ki verjetno ni posledica prizadetosti pljučnega intersticija. Ob mejni kapilaroskopiji sicer ni sprememb, ki bi kazale na prisotnost sistemske bolezni veziva, vendar pa se ta možnost ponuja kot eden od možnih etioloških dejavnikov pri razvoju bolnične patologije.

Tako bolezen sama, kot njena etiologija, je zapletena. Fibroza srčnih zaklopk in okvara epitelijske kapilar so poznane posledice obsevanja. Vendar to, da pri enaki obremenitvi z obsevanjem in kemoterapijo le ne pride do tako težkih posledic pri vsakem bolniku, potrjuje sum, da je na težko stanje bolezni pri naši bolnici vplivala morda tudi sistemska bolezen veziva. Vaskulopatije, vključno z veno-okluzivno boleznijo, so ugotovili z biopsijo pljuč pri bolniku s težko pljučno hipertenzijo po transplantaciji kostnega mozga zaradi NHL. Ugotovili so arterijsko okluzijo in delno ali popolno okluzijo arteriol s fibrozno proliferacijo intime, kar so pripisali zdravljenju s kemoterapijo in obsevanjem (6). Zato so za diagnozo pljučne hipertenzije, ki se pojavlja po obsevanju in kemoterapiji, priporočali biopsijo.

Za ugotavljanje različnih stopenj okvare pljuč so na voljo številne metode, pri uporabi teh pa je morda le treba upoštevati tudi morebitne možne posledice invazivnih metod (5). Z današnjimi metodami zdravljenja, z boljšim poznavanjem tolerance pljuč za obsevanje in kemoterapijo, tveganje za težke okvare lahko zelo zmanjšamo, pri nekaterih bolnikih pa se jim moramo popolnoma izogniti. Potekajo tudi številne študije za najdbo učinkovitega preparata, ki bi zmanjšal okvaro pljuč, povzročeno z onkološkim zdravljenjem. Eden takšnih preparatov je encim, ki inhibira nastajanje angiotenzina (ACE), ki je v pljučih prisoten v velikih količinah (7). Zdravilo, ki bi lahko zaščitilo pljučno tkivo, je tudi beta interferon (5).

Sklep

Pri bolnici so opisovane spremembe posledica kombinacije strukturnih in funkcijskih poškodb pljučnega žilja, ki so se odrazile v ugotovljeni pljučni hipertenziji. Opisani primer je dokaz za kasen razvoj posledic obsevanja in kemoterapije pri bolnikih, zdravljenih v otroštvu. Glede na doslej znana dejstva je nemogoče oceniti, ali k razvoju pljučne patologije prispevajo tudi ugotovljena avtoprotitelesa, katerih pomena ne gre povsem zanemariti.

Literatura

1. Late Effects of Treatment for Childhood Cancer (PDQ®) - National Cancer Institute.htm <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/lateeffects/12/04/2012>.
2. Mertens AC, Yasui Y, Liu Y, Stovall M, Hutchinson R, Ginsberg J, Sklar C, Robison LL Pulmonary complications in survivors of childhood and adolescent cancer. A report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Cancer* 2002; 95 (11): 2431-41.
3. Zdravec-Zaletel L, Terčelj-Zorman M, Jereb B. Učestalost kasnih pljučnih komplikacij poslije liječenja malignog tumora u djetinjstvu u Sloveniji = [The frequency of late pulmonary complications after treatment of malignant tumors in childhood in Slovenia]. *Paediatrica Croatica*, 2009; 53 (4): 289-292.
4. Kveder R, Terčelj-Zorman M, Jereb B. Primer poznih posledic zdravljenja Hodgkinove bolezni v otroštvu. *Onkologija (Ljublj.)* 2009; 13 (2): 137-140.
5. McDonald S, Rubin P, Phillips TL, Marks LB. Injury to the lung from cancer therapy: clinical syndromes, measurable endpoints, and potential scoring systems. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995; 31(5): 1187-203.
6. Seguchi M, Hirabayashi N, Fujii Y, Azuno Y, Fujita N, Takeda K, Sato Y, Nishimura M, Yamada K, Oka Y. Pulmonary hypertension associated with pulmonary occlusive vasculopathy after allogeneic bone marrow transplantation. *Transplantation.* 2000; 69(1): 177-9.
7. Meetha M, Feng C, Elizabeth R J, John E M. Radiation damage to the lung: mitigation by angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors. *Respirology.* 2012; 17(1): 66-71.