

# Valvulopathia előfordulása tartósan komplett remisszióban lévő Hodgkin-kóros betegeknél

Végh Judit, Vadász Györgyi, Miltényi Zsófia, Soltész Pál,  
Tizedes Franciska, Illés Árpád

Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum, III. sz. Belgyógyászati Klinika, Debrecen

A vizsgálat célja: Kezelés után lévő Hodgkin-kóros betegeknél valvulopathia előfordulásának felmérése. Betegek és módszerek: Legalább 1 éve komplett remisszióban lévő 124 Hodgkin-kóros beteg echocardiographiás vizsgálatát végeztük el. Eredmények: 48/124 (38,7%) beteg esetében tudunk valvulopathiát kimutatni, és ezek mindegyike insufficientia volt, stenosis nem fordul elő. Nagyrészt I-II fokú regurgitációt észleltünk. 25/48 (52,1%) betegnél egyetlen billentyű eltérését mutattuk ki, és 23/48 (47,9%) beteg esetében több billentyű elégtelenségét találtuk. Az észlelt 75 insufficientiából 59 (78,7%) a bal szívfélén jelentkezett. A valvulopathiás betegek csoportjában szignifikánsan nagyobb volt a nők és a korai stádiumba tartozó betegek aránya. Nem észleltünk gyakoribb vitium előfordulást egyik szövettani altípusnál sem, illetve az életkorral való gyakoriságváltozást sem sikerült kimutatnunk. Leggyakrabban a mediastinalis irradiációban részesülő betegeknél észleltünk valvulopathiát, a kombinált kezelés, ezen belül anthracyclin alkalmazása nem növelte a billentyűeltérés gyakoriságát. Következtetések: A Hodgkin-kóros betegek esetében gyakori a valvulopathia előfordulása, különösen a korábban mediastinalis radioterápiával kezelt betegek esetében. A Hodgkin-kóros betegek gondozása során időszakosan echocardiographiás vizsgálat indokolt. Azon betegeket, akiknél billentyűeltérés észlelhető, a klinikai stádiumnak megfelelő kezelésben kell részesíteni, és a további szövődeményeket (szívelégtelenség, ritmuszavar, endocarditis) megelőzni. Az újonnan felismert és kezelésre kerülő betegek terápiájának megtervezésekor fokozott figyelmet kell fordítani a szív védelmére, amennyiben a mediastinum irradiációja elkerülhetetlen. *Magyar Onkológia* 46:357–360, 2002

**Aim:** To study the occurrence of valvulopathies after treatment in Hodgkin's disease patients. **Patients and Methods:** 124 Hodgkin's disease patients in complete remission for at least 1 year were echocardiographically examined. **Results:** Abnormal finding was observed in 48/124 (38.4%) of patients, all of them presented with regurgitation, no stenosis was observed. Regurgitation of grade I or II was recorded in most cases. We have found single valvulopathy in 25/48 (52.1%) of patients, and multiple valvulopathy in 23/48 (47.9%) of patients. In most cases (78.7%) the valvulopathy was detected in left heart. Among these 48 patients the ratio of females was significantly higher than those of males, and also the ratio of the patients in early phase compared with those in late phase. We could detect vitium mostly in those patients who had mediastinal irradiation. The combined treatment, including anthracycline therapy, did not increase the frequency of vitium. **Conclusion:** The occurrence of valvulopathy is frequent in Hodgkin's disease patients, particularly in patients treated by radiation. This is the reason why Hodgkin's disease patients should be examined regularly with echocardiography. These patients with valvulopathy need treatment adjusted to their state of health, and where possible, the complications should be prevented. In the future, when planning of the radiotherapy – mediastinal irradiation of the Hodgkin's disease patients their heart protection from radiation should be taken into account. *Végh J, Vadász Gy, Miltényi Zs, Soltész P, Tizedes F, Illés Á. The occurrence of valvulopathy in long term complete remission Hodgkin's disease patients. Hungarian Oncology* 46:357–360, 2002



## Bevezetés

A Hodgkin-kóros (HK) betegek kezelése az utóbbi évtizedekben az onkohematológia sikerei közé tartozik. A betegek döntő többsége a stádiumnak

és a prognosztikai tényezőknek megfelelően alkalmazott radio- és/vagy polikemoterápia hatására komplett remisszióba kerül és meggyógyul. Ezen hosszan túlélő vagy gyógyult HK-os betegek gondozása során ismertté vált, hogy a kezeléseknél késői mellékhatásai, szövődeményei vannak, amelyek a HK sikeres kezelése után akár évek, évtizedek múlva jelentkezve csökkentik a betegek túlélését és rontják életminőségüket (1, 9, 10). Ma már ezért fontossá vált, hogy a HK sikeres kezelése mellett olyan terápiát alkalmazzunk,

Közlésre érkezett: 2001. december 28.  
Elfogadva: 2002. április 4.

Levelezési cím: Dr. Illés Árpád, DEOEC  
III. sz. Belgyógyászati Klinika, 4004 Debrecen, Móricz Zs.  
krt. 22. Tel./Fax: 52 414-969, E-mail: illes@iibel.dote.hu

melynek a legkevesebb a késői szövődménye. A korábban kezelt és gyógyult hosszan túlélő HK-os betegek gondozása során figyelmet kell fordítani a szövődmények felismerésére, valamint lehetőség nyílik a különböző kezelési módok késői szövődményeinek összehasonlítására.

Egyik leggyakoribb késői szövődmény a második malignus daganat kialakulása illetve különböző cardiovascularis eltérések jelentkezése. A szív különböző károsodása kemoterápia (KT) és radioterápia (RT) során egyaránt kialakulhat (4, 15). Korábban létezett olyan nézet, mely szerint a szív kevésbé érzékeny a RT-val szemben (15), de ma már egyértelmű a cardiovascularis megbetegedések gyakoribb előfordulása a mellkasi RT-t követően (2, 5, 7, 20), melyek pericarditis, korai coronari sclerosis, myocardialis fibrosis, ingervezetési zavar és szívbillentyű-eltérések is lehetnek (3, 18).

Munkánk során ezért gondozott, hosszan túlélő HK-os betegeinknél vizsgáltuk a valvulopathia előfordulását, összefüggést keresve a betegek jellemzőivel és a különböző kezelési módokkal.

### Betegek és módszerek

A DEOEC III. számú Belgyógyászati Klinikán 1999-ig kezelt, legalább egy éve komplett remisszióban lévő 124 HK-os beteg echocardiographiás vizsgálata történt meg. A betegek korábbi anamnesisében cardiovascularis megbetegedés nem szerepelt. A szövettani altípusok meghatározása Lukes és mtsai kritériumai szerint, többségében a DEOEC Pathológiai Intézetben történt. A betegek klinikai stádiumbeosztását az Ann-Arbori elvek és annak Cotswolds-i módosítása alapján végeztük. RT során a megfelelő besugárzási me-

zők szerint a kezelés telecobalt berendezéssel történt 30-44 Gy összdózisban (200cGy/napi frakcióban) 4-6 hét alatt. Betegeink esetében a CV(O)PP (cyclophosphamid, vinblastin (vagy vincristin), procarbazin, prednisolon), ABVD (adriamycin, bleomycin, vinblastin, dacarbazin), COPP/ABV (cyclophosphamid, vincristin, procarbazin, prednisolon/adriamycin, bleomycin, vinblastin), CEP (CCNU, etoposid, prednimustin) gyógyszer-kombinációkat alkalmaztunk. A kivizsgálás és a kezelés korábbi közleményünknek megfelelően történt (11). A terápiára adott választ (teljes remisszió, részleges remisszió, nem reagáló betegség) a kezelés befejezése után 1 hónap elteltével a WHO ajánlása alapján határoztuk meg (21). Az echocardiographiás vizsgálatok során Hewlett Packard SONOS 2000 típusú ultrahangkészüléket használtunk, 2D, M-mód, folyamatos, pulsatilis és color Doppler üzemmódban, és a típusos parasternalis, csúcsi és subcostalis metszetek alkalmazásával (16). Az insufficientia fokát (I-IV) a color Doppler alkalmazásakor ábrázoló jel alapján, a Magyarországon elfogadott kritériumok szerint adtuk meg (16). A stenosis mértékét (enyhe, közepes, súlyos) szintén az általánosan elfogadott billentyűarea-nagysággal jellemeztük (16). A statisztikai elemzés Chi<sup>2</sup>-teszt alkalmazásával történt, mely során a  $p < 0,05$  valószínűségi szintet tekintettük szignifikánsnak.

### Eredmények

124 HK-os beteg echocardiographiás vizsgálata történt meg, ebből 64 férfi, 60 nő volt, átlagéletkoruk a felméréskor 39,71 (19-78) év volt. Betegeink a Hodgkin-kór kezelésén kívül egyéb potenciálisan cardiotoxikus szert nem kaptak. 48 betegnél (38,7%) észleltünk legalább I. fokú vitiumot. A betegek klinikai adatait a vitium jelenléte szerint az 1. táblázat tartalmazza. Nem észleltünk gyakoribb vitium előfordulást egyik szövettani altípusnál sem, illetve az életkorral való gyakoriságváltozást sem sikerült kimutatnunk. Szignifikáns eltérés mutatkozott azonban a nemek és a betegség stádiumának tekintetében, hiszen a valvulopathiás betegek csoportjában lényegesen nagyobb volt a korai stádiumba tartozó betegek, illetve a nők aránya. Beteganyagunkban a nők sem a klinikai jellemzők, sem az alkalmazott kezeléseket tekintetében nem mutattak lényeges eltérést a férfiak csoportjához képest (mediastinalis RT-t KT-val vagy anélkül a férfiak 75%-a és a nők 72%-a kapott). A terápiás protokollok alapján, a szív lehetséges károsodását figyelembe véve betegeinket csoportokba osztottuk. Az első csoportba tartoztak, akik csak RT-ban részesültek, melyen belül a mediastinum irradiációja is történt, a második csoportba, akik KT-t és mediastinalis irradiációt is kaptak, és a harmadik csoportba azok kerültek, akik csak KT-ban vagy KT-ban és nem mediastinalis irradiációban részesültek. További csoportosítást végeztünk az alapján, hogy anthracyclint tartalmazó KT-s kezelést mediastinalis RT-val vagy anélkül kaptak-e. Az alkalmazott szűk sugárdózis-tartomány miatt nem volt lehetőségünk annak vizsgálata

1. táblázat.  
Hodgkin-kóros betegek jellemzői a vitium jelenléte szerint

Jellemzők	Vitium van	Vitium nincs	Szignifikancia
Betegszám	48	76	
Átlagéletkor (év)			
a HK felismerésekor	24,80 (13-68)	36,82 (11-75)	
a vizsgálatkor	32,33 (21-70)	44,37 (19-78)	NS
Férfi/nő arány	18/30=0,6	46/30=1,5	$p=0,0206$
Szöveti altípusok			
LP	5 (10,42%)	13 (17,10%)	
NS	12 (25,00%)	24 (31,58%)	
MC	25 (52,08%)	33 (43,46%)	
LD	6 (12,50%)	4 (5,26%)	
ND	0	2 (2,60%)	NS
Stádium			
korai ( I, II)	24	17	
késői ( III, IV)	24	59	$p=0,0028$
Kezelési forma			
mediastinalis RT	12	7	
KT + mediastinalis RT	28	44	
KT + KT és/vagy nem mediastinalis RT	8	25	$p=0,0213$
Anthracyclin-kezelés			
mediastinalis RT nélkül	5	22	
mediastinalis RT-val	18	43	NS

(LP: lymphocytá-túlsúlyos, NS: nodularis sclerosis, MC: kevert sejtes, LD: lymphocytaszegény, ND: nem osztályozható, KT: kemoterápia, RT: radioterápia, HK: Hodgkin-kór)

latára, hogy a dózis hogyan befolyásolja a vitiumok előfordulását.

2 beteg esetében jelentkezett terheléses dyspnoe, és 16 betegnél észleltünk cardialis eredetű zörejt. Mindkét eltérés kizárólag a vitiumos csoportban fordult elő. Betegeink közül eddig egy esetében vált szükségessé műbillentyű beültetése, mely aorta pozícióba történt, és további egy beteg kettős (mitralis és aorta) insufficienciával áll műtét előtt, de klinikai (NYHA II) stádiuma jelenleg még lehetővé teszi a műtét halasztását.

Mind a 48 vitiumos beteg esetében insufficienciát észleltünk, stenosis nem fordult elő. 25 betegnél egyetlen billentyű eltérést mutattuk ki, és 23 beteg esetében több billentyű elégtelenséget találtuk. Az észlelt 75 insufficienciából 59 a bal szívfelel jelentkezett. A 2. táblázat a valvulopathiák megoszlását (48 beteg), a 3. táblázat azok (N=75) súlyosságát mutatja be.

## Megbeszélés

A HK kezelése során az utóbbi évtizedekben alkalmazott diagnosztikus és terápiás eljárások jelentősen növelték a betegek gyógyulási, túlélési esélyeit, de sajnos nyilvánvalóvá vált, hogy ezen kezeléseknek késői szövődményei vannak. Elsősorban a második daganatok és a cardiovascularis eltérések kiemelkedő jelentőségűek, mivel nemcsak a betegek életminőségét rontják, hanem az élettartamukat is jelentősen csökkenthetik (1, 2, 9, 10). Ez alapján határoztuk el, hogy echocardiographiás vizsgálattal a szív lehetséges károsodásai közül felmérjük a szívbillentyű-eltéréseket, a közleményünknek nem volt célja az egyéb cardiovascularis eltérések analizálása.

Beteganyagunkban 38,7%-ban észleltünk vitiumot és ezek mindegyike insufficientia volt, stenosis nem fordult elő. Az elmúlt évtizedben több tanulmányban is vizsgálták echocardiographia segítségével a kezeléseken átesett HK-os betegeket. Hasonlóan a mi adatainkhoz 17-40%-ban mutatták ki valvulopathia előfordulását RT-t követően (5, 8, 17), viszont a Kreuser és mtsai által vizsgált beteganyagban ettől lényegesen alacsonyabb volt az előfordulás (13). Ők a vizsgálatot KT-t követően végezték, betegek 2/3-a részesült RT-ban, melynek dózisa kisebb volt az általunk alkalmazottnál, nem érte el a 30 Gy-t. Ezen korábbi vizsgálatok során is kizárólag insufficienciát észleltek, melynek oka valószínűleg az, hogy a stenosis kialakulásához nagyobb sugárdózis szükséges az általunk alkalmazottnál, tekintve, hogy a stenosis az insufficienciánál durvább elváltozás (5, 8, 13, 17). Eredményeink szerint a kizárólag RT-val kezelt, mediastinalis irradiációban részesülő 19 betegből 12-nél (63%), a KT-t kapó, de mediastinalis RT-ban nem részesülő 33 betegből 8-nál (24%) és a KT-ban és a mediastinum irradiációjában egyaránt részesülő 72 beteg közül 28-nál (39%) észleltünk billentyűeltérést. Látható, hogy KT alkalmazása esetén szignifikánsan alacsonyabb volt a valvulopathia gyakorisága, és az is megfigyelhető, hogy a mediastinalis RT és KT együttes alkalmazása esetén a billentyűeltérések gyakorisága csökkent az önmagában alkalmazott

mediastinalis RT-hoz képest. A korábban végzett vizsgálatok eredményeire is támaszkodva úgy gondoljuk, hogy a kombinált kezelés esetén alkalmazott kisebb sugárdózis állhat ennek a hátterében (5, 13). Megfigyelhető továbbá, hogy az anthracyclin-kezelés alkalmazása sem fokozta a billentyűeltérések jelentkezését, és ezen eredményünket Lund (17), illetve Kreuser (13) munkacsoportjának vizsgálatai is megerősítik.

A vizsgálatba bevont betegek esetében minimális férfitúlsúly észlelhető, azon betegeknél pedig, ahol insufficienciát észleltünk, női dominancia mutatkozott. Ez szintén megegyezik az irodalmi adatokkal (6, 17), de pontos oka nem ismert, és különösen érdekes és jelentőséggel bír, ha tekintetbe vesszük, hogy a billentyűelégtelenségek előfordulása az egész populációt tekintve a férfiaknál gyakoribb, mint a nőknél (12). Korábban, Lund és mtsai beteganyagában sem volt eltérés a klinikai jellemzők, illetve az alkalmazott kezelések tekintetében a nők és férfiak csoportja között, és ők sem találtak magyarázatot a valvulopathiás csoportban észlelt női dominanciára (17). Az ok esetleg a hormonális eltérésekben, illetve a kötőszövet különbözőségében kereshető.

A valvulopathiás csoportban a korai stádiumba tartozó betegek aránya is lényegesen nagyobb volt, ennek hátterében a kezelési eljárásunk áll, hiszen korai stádium esetén gyakrabban alkalmaztunk RT-t (11).

A korábbi vizsgálatok adatai szerint a vitiumok nagyrészt a bal szívfelet érintették (5, 8, 17), mellyel az általunk észlelt 78,7%-os bal oldali előfordulás is egyezést mutat. Ez szintén figyelmet érdemel, hiszen a besugárzási mezők elhelyezkedése alapján inkább a sternumhoz közelebb eső jobb szívfél károsodása várható, és az egész populációt tekintve is a jobb oldali regurgitatio a gyakoribb (12). Elképzelhető, hogy a bal szívfélben uralkodó nagyobb nyomás miatt már egyébként is nagyobb fizikai hatásoknak kitett endocardiumon a RT károsító hatása kifejezettebb.

2. táblázat.  
A vitiumok megoszlása

MI	14 (29,17%)	} 25	} 48
AI	10 (20,83%)		
TI	1 (2,08%)		
-----		} 19	
AI + MI	8 (16,67%)		
MI + TI	8 (16,67%)		
AI + TI	3 (8,33%)	} 4	
AI + MI + TI	4 (8,33%)		

(MI: mitralis insufficiencia, AI: aorta insufficiencia, TI: tricuspidalis insufficiencia)

3. táblázat. A vitiumok megoszlása a súlyossági fok alapján

	I	II	III	IV
AI	16	8	1	0
MI	21	11	1	1
TI	13	3	0	0

(MI: mitralis insufficiencia, AI: aorta insufficiencia, TI: tricuspidalis insufficiencia)

Az irradiáció következtében létrejövő szövetkárosodás többféle lehetséges mechanizmussal alakulhat ki. Egyrészt az endothelsejtek metabolikus funkciója károsodik, oxigénhiányos állapot lép fel, másrészt az F-aktin átrendeződésével a sejtek integritása is megváltozik, az endothel permeabilitása nő (19). A létrejövő vascularis és microvascularis insufficiencia következtében oxigénhiányos állapot lép fel, melyet fibroticus átalakulás követ, ugyanis a folyamat megzavarja az RNS transzkripcióját, a DNS szerkezetében elváltozásokat okoz. Ezen kívül irradiáció hatására intracellulárisan szabadgyökök keletkeznek, mely szintén membránsérülést okoz, illetve egyéb indirekt hatásokon keresztül (pl. autoantitest-képzés, infekciók) is létrejön károsító hatása. Mindezen folyamatok eredményeként végül cardiomyopathia, korai coronariasclerosis, pericarditis, vezetési zavarok, valvulopathiák alakulhatnak ki (4). Ezen eltérések hosszú távon szívelégtelenség kialakulásához vezetnek, mely a betegek élettartamát és életminőségét is jelentősen csökkentheti.

Eredményeink alapján a következőkre hívjuk fel a figyelmet: 1. A korábban radioterápiával kezelt betegeket időszakosan ellenőrizni kell echocardiographiával. 2. Azon betegeket, akiknél billentyűeltérés észlelhető, a klinikai stádiumnak megfelelő kezelésben kell részesíteni, és a további szövődeményeket (szívelégtelenség, ritmuszavar, endocarditis) megelőzni. 3. Az újonnan felismert és kezelésre kerülő betegek radioterápiájának megtervezésekor fontos szempont kell hogy legyen a szív védelme, a besugárzási mező csökkentése. A korábbi irodalmi adatokat (5, 13) is figyelembe véve amennyiben a mediastinum irradiációja elkerülhetetlen, az lehetőleg a 30 Gy-t ne haladja meg.

### Irodalom

- Aisenberg AC. Problems in Hodgkin's disease management. *Blood* 93:761-779, 1999
- Boivin JF, Hutchinson GB, Lubin JH, Mauch P. Coronary artery disease mortality in patients treated for Hodgkin's disease. *Cancer* 69:1241-1247, 1992
- Carmel R, Kaplan H. Mantle radiation in Hodgkin's disease. *Cancer* 37:2813-2825, 1976
- Gerling B, Gottdiener J, Boker JS. Cardiovascular complications of the treatment in Hodgkin's disease. In: Lacher MJ, Redman JR (ed): *Hodgkin's Disease: the Consequences of Survival*. Lea and Febiger, 1990, pp 267-295
- Glanzman C, Huguenin P, Lutolf UM, et al. Cardiac lesions after mediastinal irradiation for Hodgkin's disease. *Radiother Oncol* 30:43-54, 1994
- Glaser SL, Jarret RF. The epidemiology of Hodgkin's disease. In: Diehle V (ed): *Bailliere's clinical Haematology. Hodgkin's disease*. Bailliere Tindall 9:401-416, 1996
- Gottdiener J, Katin M, Bour J, et al. Late cardiac effects of therapeutic mediastinal irradiation: assessment by echocardiography and radionuclide angiography. *N Engl J Med* 308:569-572, 1983
- Gustavson A, Eskilsson J, Landberg T, et al. Late cardiac effects after mantle radiotherapy in patients with Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 1:355-363, 1990
- Hancock SL, Hoppe RT. Long-term complications of treatment and causes of mortality after Hodgkin's disease. *Semin Radiat Oncol* 6:225-242, 1996
- Hohl RJ, Schilsky RL. Non-malignant complications of therapy for Hodgkin's disease. *Hematol Oncol Clin North America* 3:331-343, 1989
- Illés Á, Molnár Zs, Udvardy M. A Hodgkin-kór kivizsgálási, kezelési és gondozási protokollja. *Magy Onkol* 45:53-57, 2001
- Jobic Y, Slama M, Tribouilloy C, et al. Doppler echocardiographic evaluation of valve regurgitation in healthy volunteers. *Br Heart J* 69:109-113, 1993
- Kreuser ED, Voller H, Behles C, et al. Evaluation of late cardiotoxicity with pulsed Doppler echocardiography in patients treated for Hodgkin's disease. *Br J Haematol* 84:615-622, 1993
- Lancaster LD, Ewy GA. Cardiac consequences of malignancy and their treatment. *Ann Intern Med* 30:275-293, 1984
- Leach JE. Effect of roentgen therapy on the heart. A clinical study. *Arch Intern Med* 72:715-745, 1943
- Lengyel M: Echocardiográfia, *Medicina*, 2. kiadás pp72-107, 1988
- Lund MB, Ihlen H, Voss BMR, et al. Increased risk of heart valve regurgitation after mediastinal irradiation for Hodgkin's disease: an echocardiographic study. *Heart* 75:591-595, 1996
- Om A, Ellahham S, Vetrovec GW. Radiation-induced coronary artery disease. *Am Heart J* 124:1598-1602, 1992
- Onoda JM, Kantak SS, Diglio CA. Radiation induced endothelial cell retraction correlation with acute pulmonary edema. *Pathol Oncol Res* 5:49-55, 1999
- Putterman C, Pollack A. Late cardiovascular and pulmonary complications of therapy in Hodgkin's disease: Report of three unusual cases, with a review of relevant literature. *Leuk Lymph* 7:109-115, 1992
- World Health Organization: WHO handbook for reporting results of cancer treatment. Geneva, 1979