

UNIVERZITA KARLOVA

2. lékařská fakulta

Autoreferát dizertační práce



Incidence hyperlipoproteinémie a aterosklerotických změn u dlouhodobě přeživších osob s Hodgkinovým lymfomem

Incidence of hyperlipoproteinemia and atherosclerotic changes in long-term survivors of Hodgkin lymphoma

Michaela Čepelová

Praha, 2022

Disertační práce byla vypracována v rámci kombinovaného studia doktorského studijního programu Preventivní medicína a epidemiologie na Klinice dětské hematologie a onkologie 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy

Školitel: prof. MUDr. Kraml Pavel, Ph.D.

Oponenti:

Obhajoba se bude konat před komisí pro obhajoby oborové rady Preventivní medicíny a epidemiologie dne v odhod.
Předsedou komise pro obhajobu disertační práce byl jmenován:

Předseda oborové rady a garant doktorského studijního programu: doc. MUDr. Jan Polák, Ph.D.,
MBA

Děkan fakulty: prof. MUDr. Vladimír Komárek, CSc.

Tato práce vznikla za podpory grantu NV15-30494A Ministerstva zdravotnictví České republiky.

S disertační prací je možno se seznámit na Oddělení Ph.D. studia děkanátu 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy, V Úvalu 84, 150 06 Praha 5 (tel. 224 435 836).

Obsah

1. Abstrakt.....	4
2. Abstract.....	5
3. Úvod.....	6
4. Cíle.....	6
5. Metody.....	7
5.1 Klinické vyšetření a dotazník.....	7
5.2 Ultrazvukové vyšetření.....	8
5.3 Laboratorní vyšetření.....	8
5.4 Statistická analýza.....	9
6. Výsledky.....	10
7. Diskuze.....	12
8. Závěry.....	15
9. Souhrn.....	17
10. Literatura.....	19

1. Abstrakt

Dlouhodobě přeživší osoby po léčbě Hodgkinova lymfomu (HL) v dětství nebo období dospívání jsou ohroženy rozvojem pozdních kardiovaskulárních následků předchozí léčby. V naší studii jsme hodnotili přítomnost modifikovatelných rizikových faktorů kardiovaskulárních onemocnění (hypertenze, hyperlipoproteinémie, hyperinzulinémie, obesita), ukazatelů zánětu a endoteliálního poškození (hs-CRP, E-selectin, PAI-1) a rovněž aterosklerotické změny ve společných karotických tepnách. Hodnotili jsme tyto nálezy u 80 mladých dospělých, kteří byli minimálně 10 let po ukončení protinádorové léčby Hodgkinova lymfomu (medián věku v době hodnocení 34,7 let; rozmezí 24,1- 40,9 let). Těchto 80 dlouhodobě přeživších osob po léčbě Hodgkinova lymfomu bylo porovnáváno s 83 zdravými dobrovolníky odpovídajícího věku a pohlaví.

U dlouhodobě přeživších osob po léčbě Hodgkinova lymfomu jsme prokázali méně příznivé parametry lipidového profilu v porovnání se zdravými dobrovolníky: vyšší triacylglyceroly ($p=0,01$); vyšší celkový cholesterol ($p=0,0004$), vyšší hladiny lipoproteinů o nízké hustotě ($p=0,005$). U dlouhodobě přeživších osob po léčbě HL jsme prokázali vyšší prevalence hypertenze ($p=0,004$) a inzulínové rezistence – HOMA-IR ($p=0,0002$). Při ultrasonografickém vyšetření obou společných karotických tepen jsme prokázali vyšší prevalenci aterosklerotických plátů ($p=0,0009$) a vyšší šíři intimy/medie společných karotických tepen ($p<0,0001$) u dlouhodobě přeživších osob po léčbě Hodgkinova lymfomu. Ukazatelé oxidativního stresu (produkty pokročilé oxidace proteinů, oxidované lipoproteiny nízké hustoty), zánětu (hs-CRP) a endoteliální dysfunkce (E-selectin, PAI-1) byly rovněž vyšší u dlouhodobě přeživších osob po léčbě HL ($p<0,0001$, $p=0,0002$, $p=0,0031$, $p=0,0087$, $p=0,004$, resp.).

Mladí dospělí po léčbě Hodgkinova lymfomu v dětství nebo dospívání vyžadují intenzivní dispenzární péči se sledováním výskytu metabolického syndromu a nepříznivých faktorů životního stylu s nezbytnou časnou intervencí.

2. Abstract

Long-term survivors of Hodgkin lymphoma during childhood or adolescence (HL survivors) are at high risk of developing treatment-related late cardiovascular sequelae. In our study we evaluated the presence of modifiable cardiovascular risk factors (hypertension, hyperlipoproteinemia, hyperinsulinemia, obesity), endothelial and inflammatory markers (E-selectin, PAI-1, hs-CRP) and atherosclerotic changes in the common carotid arteries. Assessment was performed in 80 young adult Hodgkin lymphoma long-term survivors at more than 10 years after the potentially cardiovascular toxic anticancer treatment (median age at evaluation 34.7 years; range 24.1- 40.9 years). The HL survivors were compared with 83 age- and gender-matched healthy volunteers.

The HL survivors showed unfavorable lipid profiles compared to those of healthy controls: triglycerides ($p=0.01$); total cholesterol ($p=0.0004$) and LDL cholesterol ($p=0.005$). In HL survivors, we found a higher prevalence of hypertension ($p=0.004$) and insulin resistance – HOMA-IR ($p=0.0002$). Ultrasonographic examination of both common carotid arteries revealed a higher prevalence of atherosclerotic plaques ($p=0.0009$) and higher carotid intima-media thickness ($p<0.0001$) in HL survivors. Markers of oxidative stress (advanced oxidation protein products, oxidized low-density lipoprotein), inflammation (hs-CRP) and endothelial dysfunction (E-selectin, PAI-1) were also higher in HL survivors ($p<0.0001$, $p=0.0002$, $p=0.0031$, $p=0.0087$, $p=0.004$, respectively).

Adult survivors of Hodgkin lymphoma during childhood and adolescence need closer follow-up with screening of metabolic syndrome components and unfavorable lifestyle factors and early management of these risk factors.

3. Úvod

Léčebné výsledky u dětí a dospívajících s Hodgkinovým lymfomem se během uplynulých let významně zlepšily. V současné době dlouhodobě přežívá více než 90% nemocných, kteří jsou však ve významném riziku rozvoje závažných, život ohrožujících pozdních následků mnoho let po ukončení protinádorové léčby.

Kardiovaskulární onemocnění související s předchozí léčbou jsou hlavní příčinou nenádorové morbidity a časně mortality u dlouhodobě přeživších osob po protinádorové léčbě v dětském věku [1,2]. Odhadovaná kumulativní kardiovaskulární mortalita je pětinaásobně vyšší ve srovnání s běžnou populací [3] a většina těchto úmrtí je v souvislosti s aterosklerózou podmíněnými kardiovaskulárními onemocněními – cévní mozkové příhody, infarkty myokardu a další cévní onemocnění [4,5].

Radioterapie na oblast krku a mediastina zvyšuje riziko postižení karotických tepen a cévních mozkových příhod u osob po léčbě Hodgkinova lymfomu [6,7]. Prvotní změnou v rozvoji předčasných aterosklerotických změn je poškození endotelií, na které navazuje migrace a proliferace buněk hladké svaloviny. U běžné populace je vyšší šíře intimy a medie (IMT) karotické tepny, kterou lze měřit neinvazivně pomocí ultrazvukového vyšetření, časným ukazatelem aterosklerózy a nezávislým prediktorem kardiovaskulárních příhod [8,9]. Expozice chemoterapii a/nebo radioterapii je také spojena s rozvojem inzulinové rezistence [10], změnami v lipidovém spektru a obezitou [11].

Dosud publikované údaje o prevalenci inzulinové rezistence a metabolického syndromu u osob po léčbě malignit v dětském věku se týkají především dlouhodobě přeživších osob po léčbě leukémií [12,13,14,15], pouze do několika studií byly v omezené míře zařazeny rovněž osoby po léčbě lymfomů a solidních nádorů [16,17]. Cílem naší studie bylo zhodnotit u dlouhodobě přeživších osob po léčbě Hodgkinova lymfomu přítomnost modifikovatelných rizikových faktorů kardiovaskulárních onemocnění, ukazatelů zánětu a endoteliální dysfunkce, přítomnost aterosklerotických změn ve společných karotických tepnách.

4. Cíle

Cílem naší studie bylo zhodnocení přítomnosti modifikovatelných kardiovaskulárních rizikových faktorů (hypertenze, hyperlipoproteinémie, hyperinzulinémie, obezita) a aterosklerotických změn ve společných karotických tepnách u mladých dospělých léčených pro

Hodgkinův lymfom v dětství nebo dospívání a jejich porovnání se zdravými dobrovolníky odpovídajícího věku a pohlaví.

Cíle naší práce byly následující:

- analýza hladin markerů oxidativního stresu: oxLDL, AOPP u dlouhodobě přeživších po léčbě Hodgkinova lymfomu v dětství a dospívání a u zdravých dobrovolníků.
- analýza hladin lipidů v séru (celkový cholesterol, LDL-cholesterol, HDL cholesterol, triacylglyceroly) u obou kohort
- analýza laboratorních markerů inzulínové rezistence (glykémie, inzulinémie, HOMA-IR)
- analýza hladin markerů endoteliální dysfunkce (PAI-1, VCAM-1) a zánětu
- hodnocení antropometrických parametrů obezity (absolutní obvod pasu, BMI, tloušťka abdominální viscerální a podkožní tukové vrstvy sonograficky
- analýza pokročilosti aterosklerotických změn společné karotické tepny (tloušťka intimy/medie-IMT, ukazatele arteriální tuhosti – CAC, SI, YEM)

Při přítomnosti tradičních kardiovaskulárních rizikových faktorů u asymptomatických dlouhodobě přeživších osob po léčbě HL v dětství nebo dospívání by bylo možné prostřednictvím včasné režimové a medikamentózní intervence omezit četnost a závažnost kardiovaskulárních příhod u těchto osob.

5. Metody

Studie byla schválena etickou komisí Fakultní nemocnice v Motole a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady. Všechny osoby po léčbě Hodgkinova lymfomu a dobrovolníci podepsali informovaný souhlas s účastí ve studii.

V období od února 1977 do prosince 2017 bylo ve Fakultní nemocnici v Motole léčeno 630 dětí a dospívajících s Hodgkinovým lymfomem, z toho přibližně 350 osob dochází na pravidelné dispenzární kontroly. Všichni dlouhodobě přeživší po léčbě Hodgkinova lymfomu, kteří se dostavili k pravidelné dispenzární kontrole na ambulanci pozdních následků v období od května 2015 do prosince 2017 byli zařazeni do studie, pokud splnili vstupní kritéria: věk 24 až 40 let, minimálně 10 let po léčbě Hodgkinova lymfomu, kompletní remise základního onemocnění, bez příznaků kardiovaskulárního onemocnění. Zdraví dobrovolníci byly získány prostřednictvím inzerátu v novinách

Do naší prospektivní observační studie bylo od května 2015 do května 2018 zařazeno 80 dlouhodobě přeživších osob po léčbě Hodgkinova lymfomu v dětství a dospívání a 83 dobrovolníků odpovídajících věkem a pohlavím.

5.1 Klinické vyšetření a dotazník

Při klinickém vyšetření byly shromážděny údaje o rodinné a osobní anamnéze, bylo provedeno fyzikální vyšetření s hodnocením antropometrických parametrů - výška, váha, obvod pasu. Body mass index (BMI) byl spočítán dle vzorece: váha v kilogramech/výška v metrech čtverečních. Nadváha byla definována jako $BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$ a obezita $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$. Jako ukazatel abdominální obezity byl měřen absolutní obvod pasu. U systolického/diastolického tlaku byl hodnocen průměr dvou měření klidového systolického/diastolického krevního tlaku. Hypertenze byla definována jako systolický tlak $\geq 140 \text{ mm Hg}$ a/nebo diastolický tlak $\geq 90 \text{ mm Hg}$ nebo léčba antihypertenzivy v době klinického vyšetření. Kouření, abusus alkoholu nebo drog byly hodnoceny na podkladě údajů uvedených respondenty do dotazníku o frekvenci kouření, obvyklém množství požitých alkoholických nápojů za týden a zkušenostech s užíváním drog. Nekuřáci byli definováni jako osoby, které nikdy nekouřily. Skupina kuřáků zahrnovala skupinu bývalých i současných kuřáků. Další kardiovaskulární rizikové faktory (rodinná anamnéza časných manifestací kardiovaskulárních onemocnění, výskyt diabetu a obezity v rodině, osobní stravovací návyky) byly zaznamenávány prostřednictvím dotazníku. Pozitivní rodinná anamnéza byla definována přítomností infarktu myokardu, cévní mozkové příhody nebo náhlého úmrtí kardiálního původu u rodiče nebo sourozence před dosažením věku 55 let u mužů a 65 let u žen. Fyzická aktivita byla hodnocena pomocí Baeckeho dotazníku fyzické aktivity.

Informace o léčbě dlouhodobě přeživších osob s Hodgkinovým lymfomem byly získány retrospektivní analýzou zdravotnické dokumentace – byly vyhledány informace o podávaných chemoterapeutických režimech včetně kumulativních dávek cytostatik, o dávce a rozsahu ozařovacího pole při radioterapii.

5.2 Ultrazvukové vyšetření

Duplexní ultrazvukové vyšetření obou společných karotických tepen bylo provedeno vleže na zádech po 10 minutovém odpočinku. Všechna měření byla provedena stejným kvalifikovaným specialistou, abychom zabránili interindividuální variabilitě měření. Specialista provádějící ultrazvukové vyšetření nebyl seznán s osobní anamnézou vyšetřovaného. Extrakraniální

průběh obou karotických tepen byl vyšetřen s použitím Philips iU22 ultrazvukového přístroje vybaveného 7,5 MHz lineární sondou a analyzován QLAB Quantification softwarem (Philips). Obě společné karotické tepny byly vyšetřeny v celém viditelném průběhu na přítomnost aterosklerotických plátů. IMT index byl měřen v diastole na vzdálenější stěně obou společných karotických tepen ve vzdálenosti 10 mm od karotického bulbu [18], pulzatilní index a index rezistence byly změřeny při Dopplerovském vyšetření. Z těchto naměřených hodnot jsme následně vypočítali parametry arteriální elasticity (kompliance – CAC, index tuhosti β - SI, a Youngův elastický modulus YEM) [19,20].

S použitím 3,5-MHz abdominální ultrazvukové sondy byla změřena maximální tloušťka viscerální tukové vrstvy a podkožní tukové vrstvy. Měření bylo prováděno ve vzdálenosti 1 cm nad pupkem. Tloušťka viscerální tukové vrstvy byla definována jako vzdálenost mezi přední stěnou aorty a vnitřním povrchem m. rectus abdominis kolmo k aortě. Tloušťka podkožní tukové vrstvy byla měřena ve stejné oblasti a byla definována jako vzdálenost mezi povrchem kůže a linea alba. Měření bylo prováděno bezprostředně po klidném, maximálním výdechu s cílem omezit vliv respiračního cyklu a napětí břišní stěny na výsledky měření [21].

Všechna ultrazvuková vyšetření byla provedena třikrát a výsledek byl zprůměrován.

5.3 Laboratorní vyšetření

U každého dobrovolníka a osoby po léčbě Hodgkinova lymfomu byly po celonočním lačnění odebrány vzorky krve k biochemickému vyšetření s cílem stanovit hladinu celkového cholesterolu, LDL cholesterol, HDL cholesterol a triacylglycerolů (TG). Hladina LDL cholesterol byla vypočtena pomocí Friedewaldovy rovnice, ostatní parametry byly měřeny standardními laboratorními diagnostickými postupy. Dyslipidémie byla definována přítomností alespoň jednoho ze tří následujících parametrů: vysoký LDL cholesterol ($>3,0$ mmol/l), vysoké TG ($>1,7$ mmol/l), a nízký HDL cholesterol ($<1,0$ mol/l).

Stanovené hladiny glykémie a inzulínu nalačno byly použity k výpočtu indexu HOMA-IR (homeostasis model assessment insulin resistance) s použitím rovnice $HOMA-IR = [hladina\ inzulínu\ nalačno\ (\mu U/ml) * hladina\ glykémie\ nalačno\ (mmol/l)] / 22,5$. Hyperinzulinémie byla definována hladinou inzulínu nalačno ≥ 20 $\mu U/ml$.

Ukazatelé endoteliální dysfunkce – E-selectin a inhibitor aktivátoru plasminogenu -1 (PAI-1) - byly měřeny metodou ELISA s použitím R&D Systems ELISA kitu (BioTechne brand, Minneapolis, Minnesota, USA). Produkty pokročilé oxidace proteinů byly měřeny s použitím Cloud-Clone Corp. ELISA kitu (Katy, Texas, USA), oxidované lipoproteiny nízké hustoty

(oxLDL) byly měřeny pomocí Mercodia ELISA kitu (Uppsala, Sweden). Všechna tato měření byla prováděna na 2. Interní klinice Fakultní nemocnice Královské Vinohrady.

Metabolický syndrom byl definován dle kritérií Modified Adult Treatment Panel III (ATP III) [22] přítomností tří nebo více následujících parametrů: 1. obvod pasu ≥ 90 cm u mužů nebo ≥ 85 cm u žen; 2. hladina triacylglycerolů $\geq 1,7$ mmol/l; 3. hladina HDL cholesterolu $\leq 1,0$ mmol/l u mužů nebo $\leq 1,3$ mmol/l u žen; 4. krevní tlak $\geq 130/85$ mmHg; 5. hladina glykémie $\geq 5,6$ mmol/l.

5.4 Statistická analýza

Rozdíly ve spojitých sledovaných veličinách mezi zkoumanými skupinami byly testovány pomocí dvouvýběrových testů: t-testu v případě veličin, u kterých bylo možné předpokládat jejich normální rozdělení, a Wilcoxonova testu v případě opačném. Rozdíly v kategoriálních veličinách mezi zkoumanými skupinami byly testovány pomocí χ^2 testu v kontingenční tabulce, případně pomocí Fisherova přesného testu, pokud předpoklady χ^2 testu nebyly splněny. Dosažené hladiny testů byly upraveny na mnohonásobná porovnání pomocí Holmovy metody. Za statisticky významné byly považovány dosažené hladiny testů menší než 5%. Analýzy byly provedeny ve statistickém balíku R verze 3.4.4 (R Core Team, 2018).

6. Výsledky

Medián věku dlouhodobě přeživších osob po léčbě Hodgkinova lymfomu byl 34,7 let (rozmezí 24,1 – 40,9 let) a median věku dobrovolníků byl 33,33 let (rozmezí 24,0 – 40,3 let). Zastoupení mužů v kohortě dlouhodobě přeživších osob po léčbě HL bylo 57,2%, v kohortě zdravých dobrovolníků 60,2%.

Hypertenze byla přítomna u 13 dlouhodobě přeživších osob po léčbě Hodgkinova lymfomu (16,25%); přičemž pět z nich bylo již léčeno antihypertenzivy, ale s nedostatečným efektem. Navíc sedm dlouhodobě přeživších osob po léčbě Hodgkinova lymfomu mělo vyhovující antihypertenzní medikaci s normálními hodnotami systolického a diastolického tlaku při vyšetření v rámci studie. Hypertenze byla nově diagnostikována u sedmi (8,4%) zdravých dobrovolníků a žádný dobrovolník nebyl dříve léčen pro hypertenzi. U dlouhodobě přeživších osob po léčbě HL jsme zjistili vyšší tepovou frekvenci ve srovnání se zdravými dobrovolníky ($76,1 \pm 8,48/\text{min}$ vs. $70,0 \pm 7,9/\text{min}$, $p < 0,0001$).

Střední hladiny inzulinu nalačno byly u dlouhodobě přeživších osob po léčbě HL dvojnásobné ve srovnání se zdravými dobrovolníky ($12,56 \pm 9,32 \mu\text{U/ml}$ vs. $6,86 \pm 3,27 \mu\text{U/ml}$, $p < 0,0001$). U sedmi dlouhodobě přeživších osob po léčbě Hodgkinova lymfomu byla prokázána hyperinzulinémie s hladinou inzulinu nad $20 \mu\text{U/ml}$, zatímco u žádného ze zdravých dobrovolníků jsme hyperinzulinémii neprokázali ($p = 0,0059$). Hyperglykémii jsme prokázali u dvaceti dlouhodobě přeživších osob po léčbě Hodgkinova lymfomu a pouze u dvou zdravých dobrovolníků ($5,38 \pm 1,04 \text{ mmol/l}$ vs. $4,9 \pm 0,35 \text{ mmol/l}$, $p < 0,0001$). HOMA-IR byl rovněž signifikantně vyšší u dlouhodobě přeživších osob po léčbě HL ($3,24 \pm 3,87$ vs. $1,51 \pm 0,79$, $p = 0,0002$).

Lipidový profil dlouhodobě přeživších osob po léčbě HL vykazoval nepříznivější parametry oproti zdravým dobrovolníkům (triacylglyceroly $1,48 \pm 1,19 \text{ mmol/l}$ vs. $1,09 \pm 0,58 \text{ mmol/l}$, $p = 0,01$; celkový cholesterol $5,20 \pm 1,08 \text{ mmol/l}$ vs. $4,67 \pm 0,74 \text{ mmol/l}$, $p = 0,0004$; LDL cholesterol $3,03 \pm 0,92 \text{ mmol/l}$ vs. $2,57 \pm 0,67 \text{ mmol/l}$, $p = 0,005$). Hladiny HDL cholesterolu se u zdravých dobrovolníků a dlouhodobě přeživších osob po léčbě Hodgkinova lymfomu nelišily ($1,54 \pm 0,52 \text{ mmol/l}$ vs. $1,60 \pm 0,42 \text{ mmol/l}$, $p = 0,3429$). Výskyt izolované hypertriacylglycerolémie ($p = 0,943$) a izolované hypercholesterolémie ($p = 0,399$) byl podobný v obou kohortách, ale kombinovaná hyperlipoproteinémie byla zjištěna u 16,25% dlouhodobě přeživších osob po léčbě HL a pouze u 4,8% zdravých dobrovolníků ($p = 0,017$).

Hladiny produktů pokročilé oxidace proteinů byly u dlouhodobě přeživších osob po léčbě HL trojnásobné ve srovnání s hladinami u zdravých dobrovolníků ($23,71 \pm 13,78 \mu\text{g/ml}$ vs. $8,00 \pm 3,46 \mu\text{g/ml}$, $p < 0,0001$). Oxidované LDL byly rovněž vyšší u dlouhodobě přeživších osob po léčbě Hodgkinova lymfomu ($71,93 \pm 29,50 \text{ U/l}$ vs. $56,88 \pm 19,41 \text{ U/l}$, $p = 0,0002$).

Střední hladina PAI-1 byla vyšší u dlouhodobě přeživších osob po léčbě HL ve srovnání se zdravými dobrovolníky ($5,52 \pm 3,99 \text{ ng/ml}$ vs. $3,83 \pm 3,30 \text{ ng/ml}$, $p = 0,004$). Hladiny E-selektinu byly rovněž vyšší u dlouhodobě přeživších osob po léčbě HL ($36,19 \pm 16,95 \text{ ng/ml}$ vs. $30,12 \pm 11,24 \text{ ng/ml}$, $p = 0,0087$).

V naší studii byla prevalence metabolického syndromu dle kritérií ATP III třikrát vyšší u dlouhodobě přeživších osob po léčbě Hodgkinova lymfomu (21,3% vs. 7,2% u zdravých dobrovolníků, $p = 0,01$). U dlouhodobě přeživších osob po léčbě HL i u zdravých dobrovolníků s metabolickým syndromem jsme prokázali vyšší hladiny produktů pokročilé oxidace proteinů ($19,98 \pm 13,98 \mu\text{g/ml}$ vs. $15,04 \pm 12,38 \mu\text{g/ml}$, $p = 0,051$) a PAI-1 ($7,56 \pm 5,05 \text{ ng/ml}$ vs. $4,20 \pm 3,29 \text{ ng/ml}$, $p = 0,0007$) ve srovnání s osobami z obou kohort bez metabolického syndromu.

Prokázali jsme rovněž signifikantní rozdíl v mediánu hladin vysoce senzitivního C-reaktivního proteinu (hs-CRP), který byl u dlouhodobě přeživších osob po léčbě Hodgkinova

lymfomu 1,308 (interquartilové rozmezí 740,7 – 3.016,7) $\mu\text{g/ml}$ ve srovnání s 746,7 (336,4 – 1.589,7) $\mu\text{g/ml}$ ($p=0,0031$) u zdravých dobrovolníků.

V naší studii jsme potvrdili vysokou prevalenci subklinické poruchy funkce štítné žlázy u dlouhodobě přeživších osob po léčbě HL, kdy 82,5% těchto osob bylo dlouhodobě léčeno podáváním hormonů štítné žlázy. U nikoho z této kohorty jsme neprokázali hladinu TSH vyšší než 10 mIU/l. Neprokázali jsme rovněž žádnou signifikantní korelaci hladin TSH nebo volného T4 s celkovým cholesterolem, hladinou LDL a triacylglycerolů nebo HOMA-IR.

Při ultrasonografickém vyšetření společných karotických tepen jsme zjistili u dlouhodobě přeživších osob po léčbě HL vyšší IMT ($5,44\pm 0,89$ vs. $4,74\pm 0,66$, $p<0,01$) a rovněž zvýšenou tuhost artérií – vyšší YEM ($1.044,27\pm 612,67$ vs. $779,00\pm 297,36$, $p=0,0007$), vyšší SI ($5,57\pm 2,68$ vs. $3,76\pm 1,48$, $p<0,0001$) a nižší CAC ($0,0022\pm 0,0009$ vs. $0,003\pm 0,0012$, $p<0,0001$). V naší studii mělo 12,5% dlouhodobě přeživších osob po léčbě Hodgkinova lymfomu při ultrazvukovém vyšetření prokázané aterosklerotické pláty ve společných karotických tepnách, zatímco u zdravých dobrovolníků jsme žádné pláty neprokázali ($p=0,0009$). Neprokázali jsme vztah mezi dávkou radioterapie aplikované na oblast krku a YEM ($p=0,0778$), ale zjistili jsme korelaci YEM se systolickým krevním tlakem ($p=0,0021$) a hladinami lipidů – celkovým cholesterolem, triacylglyceroly a LDL ($p=0,0012$, $p=0,0062$ a $p=0,0088$ resp.). V naší studii IMT signifikantně korelovalo s viscerální obezitou (obvod pasu, $p=0,0002$, tloušťka viscerální tukové vrstvy, $p=0,003$) a inzulínovou rezistencí (HOMA-IR, $p<0,0001$, glykémie $p<0,0001$).

7. Diskuze

V naší studii jsme potvrdili vyšší prevalenci modifikovatelných kardiovaskulárních rizikových faktorů, zejména hyperlipoproteinémie a metabolického syndromu, jakož i aterosklerotických změn v karotických tepnách u mladých dospělých po léčbě Hodgkinova lymfomu během dětství nebo dospívání.

Vliv modifikovatelných rizikových faktorů na rozvoj kardiovaskulárních onemocnění je u běžné populace velmi dobře znám [23]. U dlouhodobě přeživších osob po léčbě nádorových onemocnění v dětském věku může být prevalence některých kardiovaskulárních rizikových faktorů ovlivněna dalšími okolnostmi souvisejícími s jejich předchozí onkologickou léčbou. Nádorová onemocnění pravděpodobně vyvolávají změny v inzulínové senzitivitě, v metabolismu lipidů a v produkci zánětlivých faktorů [24]. Protrahovaný katabolismus a malnutrice v průběhu onkologické léčby mohou vést ke změnám v tělesném složení s abnormální distribucí tukové

tkáně a snížením svalové hmoty. Onkologická léčba může tyto změny potencovat, a to různými mechanismy: poškozením endokrinních orgánů s jejich následnou hypofunkcí, poškozením endoteliálních buněk, narušením funkce tukové tkáně [25]. Radioterapie prostřednictvím vzniku kyslíkových radikálů způsobuje změny ve funkci mitochondrií [26]. Následné změny ve svalové, jaterní a pankreatické tkáni mohou hrát roli při rozvoji inzulínové rezistence, která je považována za ústřední patofyziologický mechanismus metabolického syndromu [27]. Inzulínová rezistence prostřednictvím dyslipidémie, hypertenze a prozánětlivého stavu vede spolu s lokálními faktory ve stěně artérií k rozvoji aterogeneze, a to od časných stádií lipidních proužků až po progresi aterosklerotických plátů [28]. V naší studii jsme prokázali u čtyř ze sedmnácti dlouhodobě přeživších osob po léčbě Hodgkinova s metabolickým syndromem přítomnost aterosklerotických plátů při ultrazvukovém vyšetření karotických tepen. Aterosklerotické pláty jsme ale rovněž prokázali u dalších šesti dlouhodobě přeživších osob po léčbě Hodgkinova lymfomu, kteří nesplňovali kritéria metabolického syndromu. U žádného z dobrovolníků s metabolickým syndromem jsme při ultrazvukovém vyšetření neprokázali přítomnost aterosklerotických plátů v oblasti karotid. Rozvoj inzulínové rezistence bývá asociován především s abdominální obezitou než se zvýšeným BMI [29,30]. V naší studii jsme neprokázali žádné rozdíly v BMI, množství viscerálního tuku či obvodu pasu mezi zdravými dobrovolníky a dlouhodobě přeživšími osobami po léčbě Hodgkinova lymfomu, rovněž prevalence obesity a nadváhy byla stejná v obou kohortách. .

Hypertenze bývá přítomna u 13%–19% dospělých osob po léčbě nádorových onemocnění v dětském věku [16,31,]. V naší studii jsme hypertenzi zjistili u 25% dlouhodobě přeživších osob po léčbě Hodgkinova lymfomu. Radioterapie na oblast krku a mediastina může způsobit změny krevního tlaku nebo cévního tonu ovlivněním baroreceptorů v glomus caroticum nebo v oblasti oblouku aorty. Radioterapie na oblast dutiny břišní může být rovněž spojena s vyšším rizikem hypertenze v důsledku rozvoje stenózy renální artérie nebo poradiační nefropatie [32]. Léčba některými cytostatiky může mít přímý nefrotoxický efekt (ifosfamid, cisplatina podávané nejčastěji při léčbě relapsů Hodgkinova lymfomu) s následnou hypertenzí [33].

U dlouhodobě přeživších osob po léčbě Hodgkinova lymfomu jsme prokázali vyšší výskyt aterosklerotických plátů v karotických tepnách spolu s vyšším IMT a ukazateli tuhosti arterií. Údaje o vyšším IMT v karotických tepnách spolu s vyššími hladinami PAI-1 byly již dříve publikovány u dlouhodobě přeživších osob po léčbě nádorového onemocnění v dětství, které byly léčeny radioterapií [34].

Hyperinzulinémie může svým vlivem na antioxidační enzymy a produkci volných kyslíkových radikálů potencovat oxidativní stres a prostřednictvím zvýšené dostupnosti IGF1

(insulin-like growth factor-1) se podílet na rozvoji karcinogeneze [35]. Prokázali jsem významně zvýšené hladiny produktů pokročilé oxidace protein a oxidovaných LDL u dlouhodobě přeživších osob po léčbě Hodgkinova lymfomu. Signifikantně zvýšené hladiny AOPP se vyskytují u metabolického syndromu [36,37]. V naší studii měli nejen dlouhodobě přeživší osoby po léčbě Hodgkinova lymfomu, ale i zdraví dobrovolníci s metabolickým syndromem vyšší hladiny AOPP a PAI-1 v porovnání s osobami bez metabolického syndromu v obou kohortách. K etiologii zvýšených hladin AOPP u dlouhodobě přeživších osob po léčbě HL se nelze vyjádřit, neboť nejsou k dispozici žádné předchozí údaje o hladinách inzulínu, AOPP nebo oxidovaných LDL před zařazením do studie. Z tohoto důvodu by byly velmi vhodné prospektivní studie, které by pomohly zodpovědět otázku, za je zvýšený oxidační stress predispozicí metabolického syndromu u této specifické populace nebo jedním z mnoha projevů metabolického syndromu.

V naší studii jsme u dlouhodobě přeživších osob po léčbě Hodgkinova lymfomu prokázali signifikantně vyšší hs-CRP než u zdravých dobrovolníků. Hyperlipoproteinémie a inzulínová rezistence u nich může být důsledkem chronického zánětlivého procesu, jak již bylo popsáno u dospělých osob po léčbě jiných hematologických malignit [38,39]. Zánět a oxidační stres jsou navzájem úzce propojeny. Reaktivní kyslíkové radikály mohou prostřednictvím aktivace NFκB stimulovat expresi genů účastnících se zánětu [40]; a naopak reaktivní kyslíkové a dusíkové radikály jsou produkovány zánětlivými buňkami [41,42].

Ve srovnání se zdravými dobrovolníky jsme zjistili u dlouhodobě přeživších osob po léčbě Hodgkinova lymfomu častěji známky endoteliálního poškození v podobě vyšších hladin PAI-1 a E-selektinu. PAI-1 se uplatňuje rovněž při kontrole inzulínové signalizace v adipocytech, při angiogenezi a také atherogenezi [43]. V naší studii jsme prokázali korelaci mezi PAI-1 a množstvím viscerálního tuku ($p < 0,0001$) [44] a také korelaci s tloušťkou intimy a medie karotických tepen ($p = 0,012$) [45]. V rámci naší práce se nejsme schopni vyjádřit k tomu, zda je inzulínová rezistence příčinou nebo důsledkem endoteliální dysfunkce.

Neprokázali jsme vztah mezi podaným chemoterapeutickým režimem a cévním poškozením ani mezi parametry lipidového profilu nebo inzulínové rezistence a podanou chemoterapeutickou léčbou.

U dlouhodobě přeživších osob po léčbě Hodgkinova lymfomu se stejně jako u běžné populace významně uplatňují modifikovatelné rizikové faktory spojené se stárnutím, dědičnou dispozicí a nezdravým životním stylem. V naší studii jsme nezjistili žádné rozdíly v rodinné anamnéze časného výskytu kardiovaskulárních onemocnění, hypertenze, diabetu nebo obesity mezi zdravými dobrovolníky a dlouhodobě přeživšími osobami po léčbě Hodgkinova lymfomu. Při

hodnocení životního stylu jsme nezjistili významné rozdíly v zastoupení kuřáků, ve stravovacích zvyklostech nebo fyzické aktivitě mezi oběma kohortami.

Při hodnocení výsledků naší studie je nutno počítat s určitými omezeními. Kouření, úroveň fyzické aktivity, stravovací zvyklosti a rodinnou anamnézu jsme hodnotili na podkladě údajů uváděných respondenty obou kohort v dotazníku. Naše výsledky jsou odrazem léčby dětí a dospívajících s Hodgkinovým lymfomem v 70., 80. a 90 letech 20. století, nikoli v současnosti. Další omezení vyplývá z nízkého počtu dlouhodobě přeživších osob po léčbě Hodgkinova lymfomu zařazených do studie, ale pouze v rámci multicentrické mezinárodní studie by bylo možno zařadit větší počet těchto osob. Rovněž nelze vyloučit selekční bias, a to i přes skutečnost, že osoby zařazené do obou kohort se o svůj zdravotní stav zajímaly. Silnou stránkou studie je dlouhé období sledování osob po léčbě Hodgkinova lymfomu a hodnocení modifikovatelných rizikových faktorů kardiovaskulárních onemocnění společně s hodnocením nálezů v oblasti karotických tepen, ukazatelů oxidačního stresu, endoteliální dysfunkce a zánětu.

Vzhledem k excelentním léčebným výsledkům u Hodgkinova lymfomu jsou léčbou způsobené metabolické změny a poškození cévní stěny spojené se zvýšeným rizikem kardiovaskulární morbidity předmětem zvýšené pozornosti. Pravidelná fyzická aktivita může zlepšit inzulínovou senzitivitu, antioxidační kapacitu a potlačit zánětlivou odpověď [46,47,48]. Dlouhodobě přeživší osoby po léčbě Hodgkinova lymfomu, u kterých jsou přítomny kardiovaskulární rizikové faktory nebo nepříznivé faktory životního stylu, jsou vhodnými kandidáty pro časnou intervenci spolu s adekvátní hormonální substitucí v případě hypofunkce štítné žlázy nebo hypogonadismu. Při nedostatečném efektu těchto režimových opatření (optimalizace energetické bilance se zvýšením fyzické aktivity a snížením příjmu kalorií) je nezbytná medikamentózní intervence. Primárním cílem hypolipidemické léčby je snížení LDL cholesterolu, proto by měly být statiny lékem první volby.

8. Závěry

Většina dlouhodobě přeživších osob po léčbě Hodgkinova lymfomu v dětství nebo dospívání je v péči praktických lékařů pro dospělé a pouze někteří docházejí na pravidelné kontroly do ambulancí pozdních následků v rámci onkologických center. Z tohoto důvodu je nezbytné zvýšit všeobecné povědomí o doporučených postupech sledování bývalých onkologických nemocných a nezbytnosti vhodných intervenčních postupů.

Jsou zapotřebí další výzkumné projekty, které by zhodnotily vliv přijatých režimových nebo medikamentózních opatření na progresi aterosklerotických změn a manifestaci kardiovaskulárních onemocnění, a které by pomohly identifikovat jedince s největším předpokládaným benefitem těchto opatření.

Tato studie byla podpořena grantem NV15-30494A Ministerstva zdravotnictví České republiky.

9. Souhrn

Dlouhodobě přeživší osoby po léčbě Hodgkinova lymfomu (HL) v dětství a období dospívání jsou ohroženy rozvojem pozdních kardiovaskulárních následků předchozí léčby. V naší studii jsme hodnotili přítomnost modifikovatelných rizikových faktorů kardiovaskulárních onemocnění (hypertenze, hyperlipoproteinémie, hyperinzulinémie, obesita), ukazatelů zánětu a endoteliálního poškození (hs-CRP, E-selectin, PAI-1) a rovněž aterosklerotické změny ve společných karotických tepnách. Hodnotili jsme tyto nálezy u 80 mladých dospělých, kteří byli minimálně 10 let po ukončení protinádorové léčby Hodgkinova lymfomu (medián věku v době hodnocení 34,7 let; rozmezí 24,1- 40,9 let). Těchto 80 dlouhodobě přeživších osob po léčbě Hodgkinova lymfomu bylo porovnáváno s 83 zdravými dobrovolníky odpovídajícího věku a pohlaví.

U dlouhodobě přeživších osob po léčbě Hodgkinova lymfomu jsme prokázali méně příznivé parametry lipidového profilu v porovnání se zdravými dobrovolníky: vyšší triacylglyceroly ($p=0,01$); vyšší celkový cholesterol ($p=0,0004$), vyšší hladiny lipoproteinu o nízké hustotě ($p=0,005$). U dlouhodobě přeživších osob po léčbě HL jsme prokázali vyšší prevalence hypertenze ($p=0,004$) a inzulínové rezistence – HOMA-IR ($p=0,0002$). Při ultrasonografickém vyšetření obou společných karotických tepen jsme prokázali vyšší prevalenci aterosklerotických plátů ($p=0,0009$) a vyšší šíři intimy a medie karotických tepen ($p<0,0001$) u dlouhodobě přeživších osob po léčbě Hodgkinova lymfomu. Ukazatelé oxidativního stresu (produkty pokročilé oxidace protienů, oxidované lipoproteiny nízké hustoty), zánětu (hs-CRP) a endoteliální dysfunkce (E-selectin, PAI-1) byly rovněž vyšší u dlouhodobě přeživších osob po léčbě HL ($p<0,0001$, $p=0,0002$, $p=0,0031$, $p=0,0087$, $p=0,004$, resp.).

Mladí dospělí po léčbě Hodgkinova lymfomu v dětství nebo dospívání vyžadují intenzivní dispenzární péči se sledováním výskytu metabolického syndromu a nepříznivých faktorů životního stylu s nezbytnou časnou intervencí.

Summary

Long-term survivors of Hodgkin lymphoma during childhood or adolescence (HL survivors) are at high risk of developing treatment-related late cardiovascular sequelae. In our study we evaluated the presence of modifiable cardiovascular risk factors (hypertension, hyperlipoproteinemia, hyperinsulinemia, obesity), endothelial and inflammatory markers (E-selectin, PAI-1, hs-CRP) and atherosclerotic changes in the common carotid arteries. Assessment was performed in 80 young adult Hodgkin lymphoma long-term survivors at more than 10 years after the potentially cardiovascular toxic anticancer treatment and in 83 age- and gender-matched healthy volunteers.

The HL survivors showed unfavorable lipid profiles compared to those of healthy controls: elevated triglycerides ($p=0.01$); total cholesterol ($p=0.0004$) and LDL cholesterol ($p=0.005$). In HL survivors, we found a higher prevalence of hypertension ($p=0.004$) and insulin resistance – HOMA-IR ($p=0.0002$), a higher prevalence of atherosclerotic plaques ($p=0.0009$) and higher carotid intima-media thickness ($p<0.0001$). Markers of oxidative stress (advanced oxidation protein products, oxidized low-density lipoprotein), inflammation (hs-CRP) and endothelial dysfunction (E-selectin, PAI-1) were also higher in HL survivors ($p<0.0001$, $p=0.0002$, $p=0.0031$, $p=0.0087$, $p=0.004$, respectively).

Adult survivors of Hodgkin lymphoma during childhood and adolescence need closer follow-up with screening of metabolic syndrome components and unfavorable lifestyle factors and early management of these risk factors.

10.Literatura

- [1] Mertens AC, Liu Q, Neglia JP, et al. Cause-specific late mortality among 5-year survivors of childhood cancer: the Childhood Cancer Survivor Study. *J Natl Cancer Inst.* 2008;100:1368-1379. doi: 10.1093/jnci/djn310.
- [2] Armstrong GT, Liu Q, Yasui Y, et al. Late mortality among 5-year survivors of childhood cancer: a summary from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol.* 2009;27:2328-2338. doi: 10.1200/JCO.2008.21.1425.
- [3] Tukenova M, Guibout C, Oberline O, DOYON F, MOUSANNIF A, et al. Role of cancer treatment in long-term overall and cardiovascular mortality after childhood cancer. *J Clin Oncol.* 2010; 28:1308-1315. doi: 10.1200/JCO.2008.20.2267
- [4] Mulrooney DA, Yeazel MW, Kawashima T, et al. Cardiac outcomes in a cohort of adult survivors of childhood cancer: retrospective analysis of the Childhood Cancer Survivor Study cohort. *BMJ.* 2009;339:b4606. doi: 10.1136/bmj.b4606.
- [5] Lipshultz SE, Adams MJ, Colan SD, et al. Long-term cardiovascular toxicity in children, adolescents, and young adults who receive cancer therapy: pathophysiology, course, monitoring, management, prevention, and research directions: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2013;128:1927-95. doi: 10.1161/CIR.0b013e3182a88099.
- [6] De Bruin ML, Dorresteijn LD, Van't Veer MB, et al. Increased risk of ischemic stroke and transient ischemic attack in 5-year survivors of Hodgkin lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:928-937. doi: 10.1093/jnci/djp147.
- [7] Bowers DC, Liu Y, Leisenring W, et al. Stroke as a late treatment effect of Hodgkin's disease. A report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol* 2005;23:6508-6515. doi: 10.1200/JCO.2005.15.107.
- [8] Lorentz MW, Markus HS, Bots ML, et al. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: A systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2007;115:459-467. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.628875.
- [9] Polak JF, Pencina MJ, Pencina KM, et al. Carotid-Wall Intima-Media Thickening and Cardiovascular Events. *N Engl J Med.* 2011;365(3):213-221. doi: 10.1056/NEJMoa1012592.
- [10] Nuver J, Smit AJ, Postma A, et al. The metabolic syndrome in long-term cancer survivors, an important target for secondary preventive measures. *Cancer Treat Rev.* 2002;28:195–214. doi: 10.1016/s0305-7372(02)00038-5.

- [11] Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, et al. Obesity in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the childhood cancer survivor study. *J Clin Oncol.* 2003; 17:1359-1365. doi: 10.1200/JCO.2003.06.131.
- [12] Oeffinger KC, Adams-Huet B, Victor RG, et al. Insulin resistance and risk factors for cardiovascular disease in young adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol.* 2009;27:3698–704. doi: 10.1200/JCO.2008.19.7251.
- [13] Gurney J, Ness K, Sibley S, et al. Metabolic syndrome and growth hormone deficiency in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer.* 2006;107:1303–1312. doi: 10.1002/cncr.22120,
- [14] . Steinberger J, Sinaiko AR, Kelly AS, et al. Cardiovascular risk and insulin resistance in childhood cancer survivors. *J Pediatr.* 2012;160(3):494–9. doi: 10.1016/j.jpeds.2011.08.018.
- [15] Saultier P, Auquier P, Bertrand Y, et al. Metabolic syndrome in long-term survivors of childhood acute leukemia treated without hematopoietic stem cell transplantation: an L.E.A. study. *Haematologica.* 2016;101(12):1603-1610. doi: 10.3324/haematol.2016.148908.
- [16] Neville KA, Cohn RJ, Steinbeck KS, et al. Hyperinsulinemia, impaired glucose tolerance, and diabetes mellitus in survivors of childhood cancer: prevalence and risk factors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91(11):4401–4407. doi: 10.1210/jc.2006-0128.
- [17] Talvensaari KK, Lanning M, Tapanainen P, et al. Longterm survivors of childhood cancer have an increased risk of manifesting the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81(8):3051–5. doi: 10.1210/jcem.81.8.8768873.
- [18] Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, et al. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American society of echocardiography carotid intima-media thickness task force. Endorsed by the society for vascular medicine. *J Am Soc Echocardiogr.* 2008; Apr; 21(4):376. doi:10.1016/j.echo.2007.11.011.
- [19] Cavallini MC, Roman MJ, Blank SG, et al. Association of the auscultatory gap with vascular disease in hypertensive patients. *Ann Intern Med.* 1996;124:877-883. doi: 10.7326/0003-4819-124-10-199605150-00003.
- [20] Mitsumura H, Sakuta K, Bono K, et al. Stiffness Parameter β of cardioembolism measured by carotid ultrasound was lower than other stroke subtypes. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2014;23(6):1391-5. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.11.015.
- [21] De Lucia Rolfe E, Sleigh A, Finucane FM, et al. Ultrasound measurements of visceral and subcutaneous abdominal thickness to predict abdominal adiposity among older men and women. *Obesity.* 2010;18:625–631. doi: 10.1038/oby.2009.309.

- [22] National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002;106:3143-3421.
- [23] Berry JD, Dyer A, Cai X, et al. Lifetime risks of cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2012;366:321–329. doi: 10.1056/NEJMoa1012848.
- [24] . Saini A, Al-Shanti N, Stewart CE. Waste management - cytokines, growth factors and cachexia. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2006;17(6):475–486. doi: 10.1016/j.cytogfr.2006.09.006.
- [25] Kavey RE, Allada V, Daniels SR, et al. Cardiovascular risk reduction in high-risk pediatric patients: a scientific statement from the American Heart Association Expert Panel on Population and Prevention Science; the Councils on Cardiovascular Disease in the Young, Epidemiology and Prevention, Nutrition, Physical Activity and Metabolism, High Blood Pressure Research, Cardiovascular Nursing, and the Kidney in Heart Disease; and the Interdisciplinary Working Group on Quality of Care and Outcomes Research: endorsed by the American Academy of Pediatrics. *Circulation*. 2006; 114:2710–2738. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.179568.
- [26] Kawamura S, Takai D, Watanabe K, et al. Role of mitochondrial DNA in cells exposed to irradiation: Generation of reactive oxygen species (ROS) is required for G2 checkpoint upon irradiation. *J Health Sci*. 2005;51:385–393.
- [27] Sarti C, Gallagher J. The metabolic syndrome: prevalence, CHD risk, and treatment. *J Diabetes Compl*. 2006; 20:121-32. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2005.06.014.
- [28] Bornfeldt KE, Tabas I. Insulin resistance, hyperglycemia, and atherosclerosis. *Cell Metab*. 2011;14:575-585. doi: 10.1016/j.cmet.2011.07.015.
- [29] Wajchenberg BL. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocr Rev*. 2000; 21:697-738. doi: 10.1210/edrv.21.6.0415.
- [30] Vega GL, Adams-Huet B, Peshock R et al. Influence of body fat content and distribution on variation in metabolic risk. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(11),4459-66. doi: 10.1210/jc.2006-0814.
- [31] Haddy TB, Mosher RB, Reaman GH. Hypertension and prehypertension in long-term survivors of childhood and adolescent cancer. *Pediatr Blood Cancer* 2007; 49: 79–83. doi: 10.1002/pbc.20886.

- [32] Jones DP, Spunt SL, Green D, et al. Renal late effects in patients treated for cancer in childhood: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer*. 2008;51:724–731. doi: 10.1002/pbc.21695.
- [33] Meacham LR, Chow EJ, Ness KK, et al. Cardiovascular risk factors in adult survivors of pediatric cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2010;19(1):170–81. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-09-0555.
- [34] . Brouwer CA, Postma A, Hooimeijer HLH, et al. Endothelial damage in long-term survivors of childhood cancer. *J Clin Oncol*. 2013;31:3906-3913. doi: 10.1200/JCO.2012.46.6086.
- [35] Facchini FS, Hua NW, Reaven GM, et al. Hyperinsulinemia: the missing link among oxidative stress and age-related diseases? *Free Radic Biol Med*. 2000;29:1302-1306. doi: 10.1016/s0891-5849(00)00438-x.
- [36] Roberts CK, Sindhu KK. Oxidative stress and metabolic syndrome. *Life Sci*. 2009;84:705–12. doi: 10.1016/j.lfs.2009.02.026.
- [37] Hopps E, Noto D, Caimi G, et al. A novel component of the metabolic syndrome: The oxidative stress. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2010;20:72–77. doi: 10.1016/j.numecd.2009.06.002.
- [38] Sulicka J, Surdacki A, Mikolajczyk T, et al. Elevated markers of inflammation and endothelial activation and increased counts of intermediate monocytes in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Immunobiology*. 2013;218(5):810–6. doi: 10.1016/j.imbio.2012.09.003.
- [39] Ariffin H, Azanan MS, Abd Ghafar SS, et al. Young adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia show evidence of chronic inflammation and cellular aging. *Cancer*. 2017;123:4207-4214. doi: 10.1002/cncr.30857.
- [40] Sies H., Berndt C., Jones D.P. Oxidative stress. *Annu Rev Biochem*. 2017;86:715–48. doi: 10.1146/annurev-biochem-061516-045037.
- [41] Anderson MT, Staal FJT, Gitler C, et al. Separation of oxidant-initiated and redox-regulated steps in the NF- κ B signal transduction pathway. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A*. 1994;91:11527–11531. doi: 10.1073/pnas.91.24.11527.
- [42] Khovidhunkit W, Kim MS, Memon RA, et al. Effects of infection and inflammation on lipid and lipoprotein metabolism: mechanisms and consequences to the host. *J Lipid Res*. 2004;45:1169-1196. doi: 10.1194/jlr.R300019-JLR200.

- [43] Schafer K, Muller K, Hecke A, et al. Enhanced thrombosis in atherosclerosis-prone mice is associated with increased arterial expression of plasminogen activator inhibitor-1. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003;23(11):2097–103. doi: 10.1161/01.ATV.0000097766.36623.DF.
- [44] Mertens I, Van Gaal LF. Obesity, haemostasis and the fibrinolytic system. *Obes Rev.* 2002;3(2):85–101. doi: 10.1046/j.1467-789x.2002.00056.x.
- [45] Adly AAM, Elbarbary NS, Ismail EAR, et al. Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus: relation to diabetic micro-vascular complications and carotid intima-media thickness. *J Diabetes Complic.* 2014;28:340–347. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2014.01.011.
- [46] Carnethon MR, Gulati M, Greenland P. Prevalence and cardiovascular disease correlates of low cardiorespiratory fitness in adolescents and adults. *JAMA.* 2005;294(23):2981-8. doi: 10.1001/jama.294.23.2981.
- [47] Duncan GE, Perri MG, Theriaque DW, et al. Exercise training, without weight loss, increases insulin sensitivity and postheparin plasma lipase activity in previously sedentary adults. *Diabetes Care.* 2003; 26: 557–562. doi: 10.2337/diacare.26.3.557.
- [48] De Lemos ET, Oliveira J, Pinheiro JP, et al. Regular physical exercise as a strategy to improve antioxidant and anti-inflammatory status: benefits in type 2 diabetes mellitus. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity.* 2012;2012:741545. doi: 10.1155/2012/741545.

Přehled publikační činnosti:

1. Původní vědecké práce in extenso, které jsou podkladem disertace.

a) s impakt faktorem

Cepelova M, Kruseova J, Luks A, Capek V, Cepela P, Potockova J, Kraml P. Accelerated atherosclerosis, hyperlipoproteinemia and insulin resistance in long-term survivors of Hodgkin lymphoma during childhood and adolescence. *Neoplasma*. 2019 Jul 12;66(6):978-987. doi: 10.4149/neo_2019_190115N45. IF 1.721

Cepelova M, Kruseova J, Dvorakova M, Kraml P, Sramkova L. Extensive radiation-induced atherosclerosis of the ascending aorta, pericardial and valvular calcifications in young adult survivor of childhood Hodgkin lymphoma. Published online 29 November 2021, <https://doi.org/10.1002/pbc.29478>. IF 3.167

2. Původní vědecké práce in extenso bez vztahu k tématu disertace

a) s impakt faktorem (uvést hodnotu IF)

Kurch L, Mauz-Körholz C, Fosså A, Georgi TW, Kluge R, Bartelt JM, Kunze C, Wohlgemuth WA, Pelz T, Vordermark D, Plöbl S, Hasenclever D, Sabri O, Landman-Parker J, Wallace WH, Karlen J, Fernández-Teijeiro A, Cepelova M, Klekawka T, Løndalen AM, Steiner D, Krombach G, Attarbaschi A, Hoffmann M, Ceppi F, Pears J, Hraskova A, Uyttebroeck A, Beishuizen A, Dieckmann K, Leblanc T, Daw S, Körholz D, Stoevesandt D. Assessment of Waldeyer's ring in pediatric and adolescent Hodgkin lymphoma patients-Importance of multimodality imaging: Results from the EuroNet-PHL-C1 trial. *Pediatr Blood Cancer*. 2021 Apr;68(4):e28903. doi: 10.1002/pbc.28903.

IF 3.167

Kruseová J, Černíková J, Zámečníková M, Hřivnová L, Koloušková S, Čepelová M, Kabíčková E, Čapek V, Lukš A, Eckschlager T. Semen analysis and treatment risk factors in long-term survivors of childhood cancer. *Andrologia*. 2021 Feb;53(1):e13853. doi: 10.1111/and.13853.

IF 2.775

Daw S, Hasenclever D, Mascarin M, Fernández-Teijeiro A, Balwierz W, Beishuizen A, Burnelli R, Cepelova M, Claviez A, Dieckmann K, Landman-Parker J, Kluge R, Körholz D, Mauz-Körholz C, Wallace WH, Leblanc T. Risk and Response Adapted Treatment Guidelines for Managing First Relapsed and Refractory Classical Hodgkin Lymphoma in Children and Young People. Recommendations from the EuroNet Pediatric Hodgkin Lymphoma Group. *Hemasphere*. 2020 Jan 10;4(1):e329. doi: 10.1097/HS9.0000000000000329. IF 1.56

Kluge R, Wittig T, Georgi TW, Kurch L, Sabri O, Wallace WH, Klekawka T, Fernández-Teijeiro A, Ceppi F, Karlén J, Pears J, Cepelová M, Fosså A, Beishuizen A, Hjalgrim LL, Körholz D, Mauz-Körholz C, Hasenclever D. Comparison of Interim PET Response to Second-Line Versus First-Line Treatment in Classic Hodgkin Lymphoma: Contribution to the Development of Response Criteria for Relapsed or Progressive Disease. *J Nucl Med*. 2021 Mar;62(3):338-341. doi: 10.2967/jnumed.120.247924. IF 10.057

Hewitz-Hempel S, Kurch L, Cepelova M, Volkmer I, Sauerbrey A, Conrad E, Knirsch S, Pöpperl G, Steinbach D, Beer AJ, Kramm CM, Sahlmann CO, Erdlenbruch B, Reinbold WD, Odparlik A, Sabri O, Kluge R, Staeger MS. Impact of rs12917 MGMT Polymorphism on [¹⁸F]FDG-PET Response in Pediatric Hodgkin Lymphoma (PHL). *Mol Imaging Biol*. 2019 Apr 3. doi: 10.1007/s11307-019-01350-5. IF 2.925

Georgi TW, Kluge R, Kurch L, Chavdarova L, Hasenclever D, Stoevesandt D, Pelz T, Landman-Parker J, Wallace WH, Karlen J, Fernández-Teijeiro A, Cepelova M, Fosså A, Balwierz W, Attarbaschi A, Ammann RA, Pears J, Hraskova A, Uyttebroeck A, Beishuizen A, Dieckmann K, Leblanc T, Daw S, Baumann J, Körholz D, Sabri O, Mauz-Körholz C. ¹⁸F-FDG PET Response of Skeletal (Bone Marrow and Bone) Involvement After Induction Chemotherapy in Pediatric Hodgkin Lymphoma: Are Specific Response Criteria Required? *J Nucl Med*. 2018 Oct;59(10):1524-1530. doi: 10.2967/jnumed.117.205633. IF 7.354

Kluge R, Chavdarova L, Hoffmann M, Kobe C, Malkowski B, Montravers F, Kurch L, Georgi T, Dietlein M, Wallace WH, Karlen J, Fernández-Teijeiro A, Cepelova M, Wilson L, Bergstraesser E, Sabri O, Mauz-Körholz C, Körholz D, Hasenclever D. Inter-Reader Reliability of Early FDG-PET/CT Response Assessment Using the Deauville Scale after 2 Cycles of Intensive

Chemotherapy (OEPA) in Hodgkin's Lymphoma. PLoS One. 2016 Mar 10;11(3):e0149072.
IF 3.179