

Neskoré následky protinádorovej liečby

Prof. MUDr. Beata Mladosičová, CSc.¹, MUDr. Mária Rečková²

¹Oddelenie klinickej patofyziológie LF UK, Bratislava

²POKO Poprad

Hoci pacienti vyliečení z nádorového ochorenia predstavujú heterogénnu skupinu, mnohí z nich sú ohrození závažnou morbiditou a mortalitou. Navyše títo pacienti sú rizikoví aj z hľadiska predčasného objavenia zmien súvisiacich so starnutím. Viaceré zdravotné problémy môžu mať u nich atypickú manifestáciu. Odpoveď na liečbu týchto následkov niekedy nebýva dostatočná. V predkladanej práci sa pre rozsiahlosť témy obmedzíme na niekoľko vybraných neskorých následkov protinádorovej liečby, ktoré najviac ovplyvňujú kvalitu života onkologických pacientov, a to po prekonanom Hodgkinovom lymfóme, po nádoroch testis, po karcinóme prsníka a po kolorektálnom karcinóme.

Kľúčové slová: neskoré následky, chemoterapia, rádioterapia, toxicita, vyliečení pacienti.

Late effects of anticancer therapy

Although the cancer survivorship population is heterogeneous, the many patients who become survivors face serious morbidity and mortality. Additionally, these patients are at increased risk of premature development of age-related changes and atypical presentations of common health conditions. Therapy of these late effects can be ineffective. In this article we present the current knowledge regarding the late effects of anticancer therapy with the greatest impact on quality of life particularly in patients cured from Hodgkin's lymphoma, testicular, breast and colorectal cancer.

Key words: late effects, chemotherapy, radiotherapy, toxicity, cancer survivors.

Onkológia (Bratisl.), 2015; roč. 10(3): 140–146

Úvod

Vyliečenie onkologického pacienta si niekedy vyžiada „vysokú cenu za víťazstvo“ vo forme neskorých následkov prekonaného nádorového ochorenia a jeho liečby.

Za ostatné štyri dekády sa vo vyspelých krajinách počet onkologických pacientov po úspešnej protinádorovej liečbe zvýšil viac ako 4-násobne. Títo pacienti tvoria približne 4 % populácie. Očakáva sa, že približne 66 % týchto pacientov bude žiť najmenej 5 rokov, 37 % najmenej 10 rokov a 15 % pacientov 20 alebo viac rokov po diagnóze (1 – 3).

Otázou ostáva dlhodobá kvalita ich života. Neskoré následky protinádorovej liečby sa počas ostatných rokov zaradili medzi závažné problémy týchto pacientov. Väčšina autorov rozlišuje dlhodobé a neskoré následky liečby malignít, pričom dlhodobé následky perzistujú počas liečby aj po jej ukončení a neskoré následky sú také následky, ktoré nie sú prítomné počas liečby, ale vznikajú s latenciou niekoľkých rokov po jej ukončení. Uznávaný expert na neskoré následky z Memorial Sloan Kettering Cancer Center z New Yorku Kevin C. Oeffinger definuje neskoré následky protinádorovej liečby ako následky, ktoré vznikajú s odstupom viac ako 5 rokov po stanovení onkologickej diagnózy. Iní experti ich definujú ako následky objavujúce sa s odstupom aspoň jeden rok alebo dva roky po ukončení intenzívnej protinádorovej terapie.

Neskoré následky (s odstupom viac ako jeden rok po ukončení terapie) sa vyskytujú približne u 50 % pacientov po protinádorovej liečbe (4). Niektoré z týchto následkov indukovaných počas liečby sa prejavujú aj s odstupom viac ako 20 – 30 rokov po jej ukončení (5). Neskorými následkami sú najviac ohrození pacienti liečení vysokodávkovanou chemoterapiou a následnou transplantáciou krvotvorných buniek, antracyklínmi a rádioterapiou (najmä po dávkach 35 a viac Gy).

Pohľad na neskoré následky sa významne zmenil vďaka najnovším výsledkom prospektívnych klinických štúdií s dlhodobým sledovaním týchto pacientov. Stále však nemáme dost informácií o ich incidencii a prevalencii v reálnej klinickej praxi, nepoznáme dostatočne ich kauzalitu a dynamiku vývoja.

Z patofyziologického hľadiska je pri objasňovaní neskorých následkov u bývalých onkologických pacientov potrebné okrem typu terapie zohľadňovať aj interindividuálnu variabilitu v odpovedi na liečbu – hlavne genetické determinanty toxicity a rizikové faktory, prispievajúce k toxicite liečby.

Mienkotvorné spoločnosti a neskoré následky protinádorovej liečby

Problematika vzťahov medzi protinádorovou liečbou podávanou v dospelosti a jej dlhodobými a neskorými následkami je v ostatnej de-

káde veľmi živá aj na úrovni takých mienkotvorných spoločností, akými sú americké spoločnosti American Society of Clinical Oncology (ASCO), National Comprehensive Cancer Network (NCCN), Children's Oncology Group (COG) a aj európske Pan-European Network for Care of Survivors after Childhood and Adolescent Cancer (PanCare), European Society of Medical Oncology (ESMO) a ďalšie. ASCO v oblasti dlhodobej starostlivosti o bývalých onkologických pacientov úzko spolupracuje s Institute of Medicine (IOM). Toto partnerstvo a aj prepojenie na National Coalition for Cancer Survivorship viedlo k vytvoreniu the Cancer Quality Alliance a Cancer Survivorship Committee v roku 2011. Aj keď klinické odporúčania ASCO (založené na medicíne dôkazov) týkajúce sa neskorých následkov u pacientov po prekonanom onkologickom ochorení zatiaľ neexistujú, intenzívne sa v súčasnosti pripravujú v partnerstve s Cancer Survivorship Committee a ASCO Clinical Practice Guidelines Committee.

Súčasnou snahou vo vyspelých krajinách je integrácia sumarizácie liečby a plánu pre dlhodobé sledovanie do elektronickej zdravotnej karty. V súčasnosti ASCO začalo s testovaním rôznych modelov pre dlhodobé sledovanie, ktoré budú súčasťou kompendia pre onkológov týkajúceho sa dlhodobého prežívania pacientov po protinádorovej liečbe. Pre prenos vedeckých poznatkov do reálnej praxe bol vypracovaný

Tabuľka 1. Vybrané neskoré následky chemoterapie

Chemoterapia	Neskoré následky	Rizikové faktory
Antracyklínové antibiotiká		
Doxorubicín Daunorubicín Idarubicín Epirubicín	Kardiomyopatia Arytmie Subklinická dysfunkcia ľavej komory Sekundárna AML	RT na hrudník a miechu > 30 Gy Celotelové ožiarenie Ženské pohavie Kombinácia s inými kardiotoxickými látkami Gravidita/pôrod Izometrické cvičenie Vek v čase liečby Kumulatívna dávka DOX/DNR Predchádzajúce poškodenie srdca Dlhší časový interval po liečbe Kombinácia s RT
Iné cytostatické antibiotiká		
Bleomycín	Plúcna fibróza Intersticiálna pneumonitída, ARDS	Kombinácia s busulfánom, karmustínom, lomustínom RT na hrudník a miechu Celotelové ožiarenie
Alkylačné cytostatiká		
Mechloreтамín Cyklofosfamid Ifosfamid Melfalan	Hypogonadizmus Infertilita Predčasná menopauza	RT na oblasť mozgu a gonád MOPP > 3 cykly Busulfán > 600 mg/m ² Cyklofosfamid ≥ 7,5 g/m ² alebo > 200 mg/kg
Chlorambucil Lomustín Karmustín Busulfán Tiotepa Prokarbazín	 Sekundárna AML Myelodysplastický syndróm Iné sekundárne malignity	 Celotelové ožiarenie
Busulfán Karmustín Lomustín	Plúcna fibróza	Karmustín > 600 mg/m ² Busulfán > 500 mg/m ² Kombinácia s bleomycínom RT na hrudník a miechu > 30 Gy Celotelové ožiarenie Fajčenie cigariet
Cyklofosfamid Ifosfamid	Sterilná hemoragická cystitída Poruchy vyprázdňovania močového mechúra Fibróza Karcinóm močového mechúra	Vyššie kumulatívne dávky RT na oblasť panvy
Ifosfamid	Renálna toxicita glomerulárna tubulárna	Vek v čase liečby Kombinácia s cisplatinou, karboplatinou, inými nefrotoxickými látkami RT na oblasť brucha Predchádzajúce renálne poškodenie Nefrektómia
Busulfán	Kardiotoxicita Katarakta	Kombinácia s inými kardiotoxickými liekmi RT na oblasť hrudníka Kombinácia s kortikoidmi RT na kráanium Celotelové ožiarenie
Platinové cytostatiká		
Cisplatina Karboplatina Oxaliplatina Satraplatina	Renálna toxicita - glomerulárna - tubulárna	Nefrektómia Cisplatina > 200 mg/m ² Kombinácia s ifosfamidom, inými nefrotoxickými látkami RT na oblasť brucha Predchádzajúce renálne poškodenie
	Ototoxicita Strata sluchu Tinitus Vertigo Periférna neuropatia Dyslipidémia	Vek v čase liečby RT na kráanium Kombinácia s aminoglykozidmi Chronická otitída Cisplatina vysoké dávky Kombinácia s vinkristínom Cisplatina vysoké dávky Pozitívna rodinná anamnéza porúch lipidového metabolizmu

Antimetabolity

Cytarabín	Neurokognitívny deficit: – znížené IQ – poruchy pamäti – poruchy pozornosti – poruchy matematických schopností – poruchy vizuálnomotorickej integrácie Leukoencefalopatia: spasticita hemiparézy ataxia dizartria	Vek v čase liečby Ženské pohlavie Kombinácia s i.t. metotrexátom RT na kráanium Celotelové ožiarenie Kombinácia s i.t. metotrexátom, dexametazónom RT na kráanium Celotelové ožiarenie
Merkaptopurín Tioguanín	Hepatálna dysfunkcia Venookluzívna choroba pečene	Vírusová hepatitída
Metotrexát (p.o.,i.v.,i.m.)	Zmeny kostnej hmoty a denzity Renálna dysfunkcia Hepatálna dysfunkcia Poškodenie pľúc	Kraniospinálna RT RT na gonády Transplantácia krvotvorných buniek Kombinácia s cisplatinou, karboplatinou, ifosfamidom RT na brucho RT na brucho Vírusová hepatitída
Metotrexát (i.t., vysokodávkovaný)	Neurokognitívny deficit: – znížené IQ – poruchy pamäti – poruchy pozornosti – poruchy matematických schopností – poruchy vizuálnomotorickej integrácie Leukoencefalopatia – spasticita – dysfágia – ataxia – dizartria – hemiparézy – epileptické záchvaty Poškodenie pľúc	Vek v čase liečby Ženské pohlavie RT na kráanium Celotelové ožiarenie Kombinácia s dexametazónom Celotelové ožiarenie Kombinácia s dexametazónom RT na kráanium Leukemické infiltráty v CNS so zníženou reabsorpciou likvoru

Glukokortikoidy

Prednizón Dexametazón	Zmeny kostnej hmoty a denzity Osteonekróza Katarakta Obezita	Kombinácia s metotrexátom Kraniospinálna RT RT na kosti Hypogonadizmus Ovariálna dysfunkcia Deficit rastového hormónu Hypertyreoidizmus Vek v čase liečby Vek v čase liečby RT na kosti Kombinácia s busulfánom RT na kráanium s potenciálnym, rozptylom na oči, Celotelové ožiarenie Kombinácia s RT na kráanium
--------------------------	---	--

Vinka alkaloidy

Vinkristín Vinblastín	Periférna neuropatia Kožné zmeny	Kombinácia s cisplatinou, s azolovými antimykotikami
--------------------------	---	---

Epipodofylotoxíny

Etopozid Tenipozid	Sekundárna AML
-----------------------	----------------

Vysvetlivky: AML – akútna myeloidná leukémia, ARDS – syndróm akútnej respiračnej tiesne, DOX – doxorubicín, DNR – daunorubicín, MOPP – mustargén, vinkristín, prokarbazín, prednizón, RT – rádioterapia
(Tabuľka neposkytuje prehľad všetkých neskorých následkov protinádorových farmák a aj rizikových faktorov)

aj edukačný systém CancerLINQ (6). K dispozícii je aj dokument ASCO Expert Statement on Survivorship Care Planning z roku 2014 www.instituteofquality.org a jednotlivé návrhy (Cancer Survivorship Plan and Summary Templates) pre dlhodobé sledovania pacientov po liečbe karcinómu prsníka, karcinómu hrubého čreva, karcinómu pľúc a lymfómov dostupné v rámci internetovej stránky ASCO (7). Lekári (onkológovia aj ďalší odborníci) majú možnosť zlepšiť si vedomosti potrebné pre kvalitnú starostlivosť po kuratívnej liečbe v rámci ASCO kongresov, (napríklad v rámci Patient and Survivorship Care Track).

Aj Európska spoločnosť klinickej onkológie (ESMO) v rokoch 2013 a 2014 uverejnila odporúčania týkajúce sa dlhodobého sledovania po liečbe v rámci ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow up pre rôzne onkologické diagnózy.

V roku 2015 boli uverejnené nové odporúčania NCCN v oblasti Survivorship, týkajúce sa neskorých a dlhodobých problémov u bývalých onkologických pacientov. Zameriavajú sa hlavne na oblasti antracyklínovej kardiotoxicity, anxiety a depresiu, kognitívnu dysfunkciu, únavu, bolesť, sexuálnu dysfunkciu (u žien aj u mužov) a poruchy spánku (8).

Stálou výzvou ostávajú aj edukačné aktivity na Slovensku zamerané na najnovšie poznatky týkajúce sa prevencie, diagnostiky, hodnotenia a liečby neskorých a dlhodobých následkov terapie nádorov. Dosiaľ sú tieto témy iba ojedinele súčasťou výučby na našich lekárskejších alebo iných zdravotníckych fakultách. Výsledkom toho je nedostatočná pripravenosť mnohých odborníkov (špecialistov aj všeobecných lekárov) na nové problémy onkologických pacientov.

Neskoré následky ako prežitok starších terapeutických postupov?

Poznatky o potenciálnych neskorých následkoch liečby viedli nielen k modifikácii liečebných postupov, ale aj k zahrnutiu kvality života ako cieľového indikátora (okrem parametrov celkového prežitia) do vývoja nových liečebných schém.

Otázka, či sa už definitívne skončia niektoré problémy týkajúce sa neskorkej toxicity protinádorovej liečby so zavádzaním nových, viac šetriacich terapeutických protokolov, ostáva nezodpovedaná, aj keď existujú reálne očakávania, že mnohé problémy sa modifikáciou protinádorovej liečby niektorých (detských a hematologických) malignít zmiernia (5, 9 – 11). Napríklad na základe zatiaľ ojedinelých štúdií bolo zistené u detských

onkologických pacientov, že vďaka modifikácii terapie sa dosiahol aj nižší výskyt kardiotoxicity (9). U pacientov s inými onkologickými diagnózami sa v blízkej budúcnosti zlepšenie neočakáva. Je totiž možné, že aj moderné ožarovacie techniky budú presahovať hranicu pre onkogenézu, čo sa môže prejaviť oddialením objavenia sa sekundárnych malignít, ale nie elimináciou ich rizika (9, 11). Pri nových terapeutických postupoch s využitím cielenej liečby alebo protónovej terapie nie sú ich dlhodobé efekty známe. Autori O'Brein et al. (10) publikovali, že u pacientov liečených pre HL 15 – 25,5 Gy pomocou šetrnejšej „involved field radiation“ bola vysoká (17 %) kumulatívna incidencia sekundárnych malignít po 20 rokoch.

Neskoré následky na základe onkologickej diagnózy

Najviac informácií týkajúcich sa neskorých následkov protinádorovej liečby podávanej v dospelosti pochádza zo štúdií zameriavajúcich sa na pacientov, po liečbe Hodgkinovho lymfómu a zo štúdií pacientov s nádormi testis a pacientok s karcinómom prsníka.

K najčastejším vyskytujúcim symptómom u bývalých onkologických pacientov patrí únava (vyskytuje sa takmer u tretiny pacientov hlavne po karcinóme prsníka a kolorektálnom karcinóme), anxiéta, depresia, strach, kognitívna dysfunkcia („chemobrain“ s poruchami pamäti, pozornosti, koncentrácie, vyjadrovania, organizačných a iných schopností) bolesť, poruchy spánku, poruchy reprodukčných schopností a sexuality (keďže asi 10 % pacientok po liečbe nádorov je mladších ako 40 rokov, významným problémom sú pre ne poruchy fertility, anovulácia, predčasná menopauza, znížené libido). Z ďalších následkov onkologického ochorenia alebo protinádorovej liečby patria k častým muskuloskeletálne, endokrinné a kardiovaskulárne následky. K najzávažnejším patria sekundárne malignity, zlyhávanie srdca a akútny koronárny syndróm.

V predkladanej práci sa venujeme prístupu na uvedenie najzávažnejších a najčastejších neskorých následkov na základe onkologickej diagnózy.

Vybrané neskoré následky po liečbe Hodgkinovho lymfómu

Súvisia najmä s rádioterapiou (hlavne po dávkach 35 a viac Gy) a liečbou antracyklínmi. Patria k nim najmä:

- sekundárne malignity (karcinóm prsníka, pľúc, štítnej žľazy)

- kardiovaskulárne (KVS) následky (hlavne ICHS, chlopňové chyby, náhle cievne mozgové príhody, kardiomyopatia a zlyhávanie srdca)
- endokrinná dysfunkcia
- dermatologické abnormality
- pľúcna toxicita
- abnormality dutiny ústnej

Podľa nedávno uverejnenej štúdie Matasara et al. (9) z Memorial Sloan Kettering Cancer Center v súbore 746 dospelých pacientov liečených pre HL v rokoch 1975 do 2000 s mediánom dlhodobého sledovania 22 rokov zomrelo 227 pacientov (30,4 %), z toho 47 % pre HL a 53 % z iných príčin, zahrnujúcich sekundárne malignity (n = 52) a KVS ochorenie (n = 27). Na dotazník týkajúci sa morbidít odpovedalo 46 % bývalých pacientov. Z nich 94 % uviedlo aspoň jeden neskorý zdravotný problém, pričom 47,5 % malo stupeň 3 alebo 4 a 20,2 % malo 2 alebo viac následkov stupňa 3. K najčastejšie uvádzaným patrili KVS (54,6 %), endokrinné (68,5 %), pľúcne následky (21,4 %), a sekundárne (nefatálne) malignity (23,1 %). Depresia, anxiéta a iné psychické problémy si vyžadovali psychoterapiu alebo medikamentóznou liečbu u viac ako 22 % pacientov po liečbe HL. U pacientov po liečbe Hodgkinovho lymfómu je potrebné aktívne pátrať hlavne po symptómoch súvisiacich s poškodením srdca a pľúc.

Vybrané neskoré následky po liečbe nádorov testis

V súčasnosti sa vylieči 60 – 100 % pacientov s nádormi testis (12). K neskorým komplikáciám patria okrem sekundárnych malignít kardiovaskulárne ochorenia (hlavne ischemická choroba srdca, infarkt myokardu, zlyhávanie srdca, cievne mozgové príhody), neurotoxická, nefrotoxická, pneumotoxická, ototoxická, hypogonadizmus, poruchy fertility a psychosociálne problémy (anxiéta, poruchy pozornosti, pamäti a ďalšie) (5).

Neskoré následky najčastejšie súvisia s bleomycínom, cisplatinou a mediastinálnou RT.

Toxicita bleomycínu počas terapie alebo po jej ukončení sa prejavuje ako pneumonitída s možnou progresiou do pľúcnej fibrózy, pričom výskyt fatálnej pneumotoxicity bol preukázaný u 0 – 1 % pacientov. Výskyt poškodenia pľúc po bleomycíne narastá s vekom pacienta (po 40. roku).

K závažným neskorým následkom liečby u pacientov s nádormi testis patrí najmä ischemická choroba srdca (ICHS).

Tabuľka 2. Vybrané neskoré následky rádioterapie

Oblasť ožiarenia	Neskoré následky	Rizikové faktory vzniku neskorých následkov
Kráčium	Obezita	Ženské pohlavie Kombinácia s glukokortikoidmi
	Neurokognitívny deficit	Ženské pohlavie Vek v čase liečby Kombinácia s vysokodávkovaným metotrexátom, cytarabínom a s dexametazónom
	Leukoencefalopatia	RT na kráčium > 30 Gy Vek v čase liečby
	Panhypopituitarizmus	RT na kráčium > 40 Gy
	Nedostatok rastového hormónu	Ženské pohlavie RT na kráčium > 18 Gy RT na kráčium > 30 Gy
	Nedostatok ACTH	
	Epilepsia	
	NCMP/moya-moya syndróm	RT na kráčium > 40 Gy
	Sekundárne nádory mozgu	Vek v čase liečby
	Abnormality zubov	
	Katarakta	Kombinácia s glukokortikoidmi RT na kráčium > 20 Gy
	Neuropatie	
	Krk a hrudník	Hypoplázia prsníka
Karcinóm prsníka		
Ochorenie srdca		> 40 Gy bez antracyklínov
ICHS		> 30 Gy s antracyklínmi
Infarkt myokardu		Ženské pohlavie
Chlopňové chyby		Dlhší interval po liečbe
Ochorenie perikardu		Vek v čase liečby
Arytmie		Pozitívna rodinná anamnéza dyslipidémie
Subklinická dysfunkcia ľavej komory		Fajčenie cigariet
Kardiomyopatia		Kombinácia s inou kardiotoxickou liečbou Obezita Ženské pohlavie
Poruchy štítnej žľazy		
Hypotyroidizmus		
Hypertyroidizmus		
Karcinóm štítnej žľazy		
Pľúcne ochorenie		
Intersticiálna pneumonitída	Kombinácia s bleomycínom, busulfánom	
Reštriktívne ochorenie pľúc	karmustínom, lomustínom	
Obštrukčné ochorenie pľúc	Fajčenie cigariet	
Karcinóm pľúc		
Neuropatie		
Ezofagitída		
Oklúzie ciev		
Brucho a panva	Chronická enteritída	
	Obštrukcia čriev	
	Fibróza/cirhóza pečene	RT > 20 – 30 Gy Kombinácia s metotrexátom, merkaptopurínom, tioguanínom, aktinomycínom D Abúzus alkoholu
	Nádory GIT-u	Chronická hepatitída B a C, RT > 25 Gy
	Ochorenia obličiek: – nefritída – insuficiencia	Kombinácia s karboplatinou, cisplatinou, nitrózureou, metotrexátom, aminoglykozidmi, amfotericínom B, imunosupresívami
	Ochorenia močového mechúra: Fibróza Hemoragická cystitída Nádorové ochorenie	Kombinácia s cyklofosfamidom, ifosfamidom
	Dysfunkcia gonád: – poškodenie vaječníkov – poškodenie semenníkov	RT na ováriá > 10 – 20 Gy Kombinácia s cyklofosfamidom > 200 mg/kg vysokodávkovaným busulfánom RT na testes > 6 Gy Kombinácia s mechlóretamínom, prokarbazínom, cyklofosfamidom, ifosfamidom, chlorambucilom, nitrózureou, melfalanom
	Iné oblasti žiarenia	
	Muskuloskeletálne zmeny	
	Nádory kože: – bazocelulárny karcinóm – skvamocelulárny karcinóm – melanóm	
	Iné sekundárne malignity	
	Poškodenie lymfatických uzlín	
	Celotelové ožiarenie	Všetky uvedené následky

Vysvetlivky: ACTH – adrenokortikotropín, ICHS – ischemická choroba srdca, NCMP – náhla cievna mozgová príhoda, RT – rádioterapia, GIT – gastrointestinálny trakt (Tabuľka neposkytuje vyčerpávajúci prehľad všetkých neskorých následkov rádioterapie)

V štúdií s viac ako 2 500 pacientmi, ktorí boli sledovaní dlhšie ako 5 rokov po stanovení diagnózy, bolo zistené, že pacienti liečení mediastinálnou RT mali 3,7-násobne vyššie riziko infarktu myokardu v porovnaní s pacientmi liečenými iba chirurgicky. Riziko ICHS bolo najvyššie 10 – 19 rokov po stanovení diagnózy základného ochorenia a u pacientov < 55 rokov.

V iných súboroch pacientov liečených RT bola s odstupom > 10 rokov po liečbe zistená zvýšená incidencia novovzniknutého diabetu (13).

U pacientov s nádormi testis bol zaznamenaný aj predčasný vznik metabolického syndrómu (MS). De Haas et al. (14) nedávno zistili, že počas 5 rokov po ukončení liečby bol zaznamenaný metabolický syndróm u 25 % pacientov. V súčasnosti sa uskutočňujú štúdie týkajúce sa možného zníženia rizika metabolického syndrómu po substitúcii testosterónom. Riziko MS bolo viac ako dvojnásobné oproti bežnej populácii. Na riziko včasnej aterosklerózy poukazoval aj zvýšený index hrúbky intímy a médié v karotických arteriách v tejto skupine pacientov. Títo autori zistili hypertenziu u 23 % pacientov, hyperlipidémiu u 14 % a obezitu u 15 %. Medián času do vzniku obezity bol 1,7 roka, do vzniku hypercholesterolémie 0,9 roka a do vzniku hypertenzie 5,1 roka.

Výskyt vysokého krvného tlaku u pacientov po chemoterapeutickej liečbe obsahujúcej cisplatinu je udávaný v rozmedzí 13 – 53 %. Pravdepodobnosť výskytu hypertenzie u pacientov, ktorí boli liečení chemoterapiou pre testikulárny nádor, je 3-násobne vyššia v porovnaní so zdravými mužmi rovnakého veku.

Doteraz najväčšou publikovanou štúdiou skúmajúcou tlak krvi u pacientov po liečbe nádorov testis a prvou, ktorá porovnávala výsledky s kontrolnou skupinou 2 847 zdravých mužov, bola nórska štúdia autorského kolektívu Sagstuen et al (15). Na štúdiu sa zúčastnilo 1 289 pacientov s mediánom veku v čase sledovania 44 rokov a mediánom dĺžky sledovania 11 rokov. Z výsledkov štúdie vyplýva, že výskyt hypertenzie je u pacientov niekoľko rokov po liečbe signifikantne vyšší v porovnaní so zdravými mužmi. V porovnaní s pacientmi liečenými iba chirurgicky je riziko vysokého krvného tlaku najvyššie u pacientov, ktorým bola podaná vysoká kumulatívna dávka cisplatinu (> 850 mg/m²).

Súvislosť podávania cisplatinu s výskytom hypertenzie bola potvrdená aj ďalšími štúdiami. Platinové deriváty predstavujú vý-

znamný benefit v liečbe nádorov testis. Okrem nádorových buniek však účinkujú toxicky aj na bunky nenádorové, čím sa vysvetľuje ich pomerne dobre preskúmaná nefrotoxicita, neurotoxicita, ototoxicita.

Okrem postihnutia spermatogenézy môže dôjsť aj k poškodeniu funkcie Leydigových buniek (produkujúcich testosterón). V porovnaní s bežnou populáciou býva plodnosť v 10-ročnom období po skončení liečby tejto malignity výrazne nižšia, k čomu môžu prispieť aj preexistujúce problémy s fertilitou pred stanovením onkologickej diagnózy. Pravdepodobnosť obnovenia plodnosti sa zvyšuje s pribúdajúcimi rokmi od protinádorovej liečby (5). Poruchy plodnosti súvisia s intenzitou liečby. Hypogonadizmus býva prítomný u 11 – 35 % pacientov po liečbe.

Vybrané neskoré následky po liečbe karcinómu prsníka

Súvisia predovšetkým s antracyklínmi a rádioterapiou.

Výskyt antracyklínovej kardiotoxicity súvisí hlavne s celkovou kumulatívnou dávkou doxorubicínu (≥ 300 mg/m² doxorubicínu alebo ≥ 600 mg/m² epirubicínu). Kardiotoxicita sa vyznačuje výraznou interindividuálnou variabilitou. Bezpečná antracyklínová kumulatívna dávka neexistuje. Neskorá asymptomatická kardiotoxicita sa objavuje aj po nízkych kumulatívnych dávkach. Pri podávaní antracyklínov v adjuvancii pri včasnom karcinóme prsníka bolo riziko mortality z KVS príčin vyššie ako riziko úmrtia na karcinóm (16). Riziko KVS problémov závisí aj od typu antracyklínu a kumulatívnej dávky, rovnako ako aj od prítomnosti rizikových faktorov, z ktorých viaceré sú modifikovateľné. Nedávna metaanalýza z roku 2013 publikovaná autormi Kalam et al. (17) sa týkala možností primárnej prevencie kardiotoxicity prevažne u pacientov liečených antracyklínmi. Bolo preukázané, že podávanie ACE inhibítorov β -blokátorov, statínov alebo dexrazoxanu, ktoré sa podávali pacientom s normálnou ejekčnou frakciou ľavej komory pred začatím chemoterapie, malo priaznivý efekt na zníženie rizika zlyhávania srdca a poklesu ejekčnej frakcie. Nedávno bola v Journal American College of Cardiology uverejnená skupinová štúdia z reálnej praxe poukazujúca na výskyt zlyhávania srdca alebo kardiomyopatie u 26,7 % pacientok po liečbe trastuzumabom a u 28,2 % po liečbe trastuzumabom/antracyklínom pri 3-ročnom sledovaní. Priemerný vek v súbore týchto pacientok bol 76 rokov s vyššou prevalenciou hypertenzie, diabetu a hyperlipidémie (18). V inej štúdií s (doteraz najdlhším)

8-ročným sledovaním po liečbe trastuzumabom v adjuvancii bol signifikantný pokles ejekčnej frakcie ľavej komory zistený u 7,2 % prípadu v ramene s 2-ročným podávaním a 4,1 % v ramene s 1-ročným podávaním. Závažné zlyhávania srdca sa vyskytlo v <1 % pacientov. Úprava ľavokomorovej dysfunkcie sa dosiahla u viac ako 80 % prípadov. Medián veku pacientok bol 49 rokov, pričom do štúdie neboli zaradené pacientky s ischemickou chorobou srdca, anginou pectoris a nekontrolovanou hypertenziou (19).

Rádioterapia (RT) na ľavú stranu hrudníka býva asociovaná s vyšším výskytom kardiotoxicity, v porovnaní s pravostrannou RT, najmä u pacientok liečených pred rokom 2001. Darby et al. (20) publikovali v roku 2013 v New England Journal of Medicine výsledky štúdie na súbore viac ako 2 000 pacientok, kde potvrdili lineárny vzťah medzi KVS rizikom a dávkou RT. Moderné ožarovacie techniky zasahujú srdce v menšej miere, avšak nechcené ožiarenie srdca nie je vylúčené, hlavne pri ľavostranných karcinómoch.

U premenopauzálnych pacientok sa môžu vyskytnúť problémy s fertilitou a predčasnou menopauzou. K neskorým problémom po liečbe patria aj sekundárne malignity, osteoporóza a psychosociálne problémy (napríklad depresia a únava).

Vybrané neskoré následky po liečbe kolorektálneho karcinómu

Súvisiace s 5-fluorouracilom a kapecitabínom:

- leukoencefalopatia (s prejavmi podobnými včasnej demencii) a sekundárna akútna/chronická myeloidná leukémia

Súvisiace s oxaliplatinou:

- intersticiálna choroba pľúc/pľúcna fibróza
 - sekundárna akútna myeloidná leukémia
 - elektrolytová dysbalancia
- (K dlhodobým následkom oxaliplatinu patrí periférna neuropatia a hepatálna toxicita)

Súvisiace s irinotekanom:

- steatohepatitída s rizikom progresie do cirhózy a zlyhania pečene (môže vznikáť aj počas terapie aj po jej ukončení)
- sekundárna akútna myeloidná leukémia

Trvanie hypertenzie súvisiacej s bevacizumabom v tejto skupine pacientov nebolo zatiaľ dostatočne popísané, avšak niektorí autori upozorňujú aj na jej možný dlhodobý charakter. Podobne hypomagnezémia po cetuximabe/panitumumabe môže pretrvávať niekoľko mesiacov a rokov.

Hoci sú potenciálne neskoré následky protinádorovej liečby a potreba dlhodobého sledovania onkologických pacientov podľa ich rizikovej stratifikácie všeobecne akceptované, doteraz neboli publikované odporúčania na ich dlhodobé monitorovanie založené na medicíne dôkazov. Rôzne spôsoby dlhodobého sledovania neskorej kardiotoxicity v ostatných rokoch prezentovali viaceré významné odborné onkologické spoločnosti a expertné skupiny na renomovaných pracoviskách. Konsenzus expertov bol dosiahnutý pri formulovaní odporúčaní Children's Oncology Group pre pacientov liečených počas detstva, adolescencie a v mladom veku (v roku 2013 bola publikovaná ich 4. verzia) (21). Tieto odporúčania sú „expert-opinion“ odporúčania. Pre populáciu pacientov liečených pre malignitu v detstve sú k dispozícii aj európske odporúčania skupiny PanCare (22).

Avšak odvodzovať neskoré následky liečby u dospelých pacientov z pediatrických štúdií nemusí byť vhodné pre mnohé existujúce rozdiely. Prekvapivé je, že niektorí autori poukázali na vyšší výskyt neskorých následkov u pacientov liečených v dospelosti ako u pacientov po preknanom onkologickom ochorení v detstve. Určitým vysvetlením môže byť mierne vyšší priemerný vek pacientov v čase sledovania v súbore po liečbe malignít v dospelosti oproti pacientom liečeným v detskom veku. Na sledovanie pacientov liečených v dospelosti boli nedávno publikované európske ESMO odporúčania (23 – 26). V klinickej praxi sa zdôrazňuje potreba vytvárať individuálne plány sledovania a manažmentu pri zohľadnení individuálnej miery rizika so zameraním na rizikové orgánové systémy.

Dlhodobému sledovaniu onkologických pacientov po skončení protinádorovej liečby je venovaný samostatný článok v tomto vydaní Onkológie.

Podakovanie: Práca bola čiastočne podporená grantom VEGA 1/0906/14.

Literatúra

1. Siegel R, DeSantis C, Virgo K, et al. Cancer treatment and survivorship statistics. *CA Cancer J Clin.* 2012;62:220-241.
2. Hewitt M, Greenfield S, Stovall E. (Eds): From Cancer Patient to Cancer Survivor: *Lost in Transition*. Washington, DC: National Academies Press. 2006.
3. National Cancer Institute: NCI Community Cancer Centers Program 2015 [online]. Available from: <<http://ncccp.cancer.gov/>>. [Citované:2015-5-5]
4. Valdivieso M, Kujawa AM, Jones T et al. Cancer survivors in the United States: a review of the literature and a call to action. *Int J Med Sci.* 2012;9(2):163-173.
5. Mladosičová B, Kaiserová E, Foltinová A. (Eds): *Možné neskoré následky protinádorovej liečby v detstve*. Slovak Academic Press Bratislava: 2007. 212 s.
6. McCabe MS, Bhatia S, Oeffinger KC, et al. American Society of Clinical Oncology Statement: Achieving High-Quality Cancer Survivorship Care. *J Clin Oncol.* 2013;31(5):631-640.
7. Mayer DK, Nekhlyudov L, Snyder CF, et al. American Society of Clinical Oncology clinical expert statement on cancer survivorship care planning. *J Oncol Pract.* 2014;10(6):345-351.
8. National Comprehensive Cancer Network Guidelines 2015 [online]. Version 2.2015 Survivorship. Available from: <<http://www.nccn.org/professionals/default.aspx>>. [Citované:2015-5-5].
9. Matasar MJ, Ford JS, Riedel ER, et al. Late morbidity and mortality in patients with Hodgkin's lymphoma treated during adulthood. *J Natl Cancer Inst.* 2015;107(4).
10. O'Brien MM, Donaldson SS, Balise RR, et al. Second malignant neoplasms in survivors of pediatric Hodgkin's lymphoma treated with low-dose radiation and chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2010;28(7):1232-1239.
11. Chen CL. Cardiovascular prevention in the cancer survivor. *Curr Atheroscler Rep.* 2015;17(3):484. doi: 10.1007/s11883-014-0484-3.
12. Ondrus D, Ondrusova M, Kajo K. Management of patients with clinical stage I nonseminomatous germ cell testicular cancer: Active surveillance versus adjuvant chemotherapy – single-centre experience. *Neoplasma* 2015;62(1):159-163.
13. van den Belt-Dusebout AW, Nuver J, de Wit R, et al. Long-term risk of cardiovascular disease in 5-year survivors of testicular cancer. *J Clin Oncol.* 2006;24(3):467-475.
14. de Haas EC, Altena R, Boezen HM, et al. Early development of the metabolic syndrome after chemotherapy for testicular cancer. *Ann Oncol.* 2013;24(3):749-755.
15. Sagstuen H, Aass N, Fosså SD, et al. Blood pressure and body mass index in long-term survivors of testicular cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23(22):4980-4990.
16. Bardia A, Arieas ET, Zhang Z, et al. Comparison of breast cancer recurrence risk and cardiovascular disease incidence risk among postmenopausal women with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;131(3):907-914.
17. Kalam K, Marwick TH. Role of cardioprotective therapy for prevention of cardiotoxicity with chemotherapy: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer.* 2013;49(13):2900-2909.

18. Chen J. Incidence of heart failure or cardiomyopathy after adjuvant trastuzumab therapy for breast cancer. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(24):2504-2512.
19. de Azambuja E, Procter MJ, van Veldhuisen DJ, et al. Trastuzumab-associated cardiac events at 8 years of median follow-up in the Herceptin Adjuvant trial (BIG 1-01). *J Clin Oncol.* 2014;32(20):2159-2165.
20. Darby SC, Ewertz M, McGale P, et al. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med.* 2013;368(11):987-998.
21. Children's Oncology Group. Long-term follow-up guidelines for survivors of childhood, adolescent and young adult cancer [online]. Version 4.0, 2013; Available from: <<http://www.survivorshipguidelines.org>>. [Citované:2015-6-14].
22. Hjorth L, Haupt R, Skinner R, et al. Survivorship after childhood cancer: PanCare: A European Network to promote optimal long-term care. *Eur J Cancer.* 2015;51:1203-1211.
23. Senkus E, Kyriakides S, Penault-Llorca F, et al. ESMO Guidelines Working Group. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2013;24 Suppl 6:vi7-23. doi: 10.1093/annonc/mdt284.
24. Cardoso F, Harbeck N, Fallowfield L, et al. ESMO Guidelines Working Group. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2012;23 Suppl 7:vii11-9.
25. Van Cutsem E, Cervantes A, Nordlinger B, et al. ESMO Guidelines Working Group. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2014;25 Suppl 3:iii1-9. doi: 10.1093/annonc/mdu260.
26. Eichenauer DA, Engert A, André M, et al. ESMO Guidelines Working Group. Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2014 Sep;25 Suppl 3:iii70-5. doi: 10.1093/annonc/mdu181.
27. Oldenburg J, Fosså SD, Nuver J, et al. ESMO Guidelines Working Group Testicular seminoma and non-seminoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2013;24 Suppl 6:vi125-32. doi: 10.1093/annonc/mdt304

Prof. MUDr. Beata Mladosičová, CSc.
Oddelenie klinickej patofyziológie
LF UK
Sasinkova 4, 811 08 Bratislava
beata.mladosičova@fmed.uniba.sk

