

Sledovanie pacientov po onkologickej liečbe

MUDr. Filip Kohútek¹, MUDr. Miroslava Stratená¹, MUDr. Andrej Rosík¹, MUDr. Mário Bôžik²,
MUDr. Branislav Bystrický¹

¹Fakultná nemocnica Trenčín, Onkologické oddelenie, Trenčín

²Fakultná nemocnica Trenčín, Rádiologické oddelenie, Trenčín

Malígne ochorenia predstavujú aj v lokalizovanom štádiu ochorenie celého makroorganizmu. Sledovanie pacientov po onkologickej liečbe predstavuje praktickú aplikáciu terciárnej prevencie. Cieľom sledovania po onkologickej liečbe je včasná detekcia relapsu malígneho ochorenia, neskorej toxicity onkologickej liečby alebo sekundárnej malignity s následnou terapeutickou intervenciou. Správne vedená dispenzarizácia pacientov by sa mala odzrkadliť aj v zlepšenom prežívaní pacientov a aj v zlepšení kvality života. Vzhľadom na dôležitosť správnej interpretácie vyšetrení realizovaných v rámci sledovania po onkologickej liečbe je vhodné, aby dispenzárnú starostlivosť vykonával atestovaný klinický alebo radiačný onkológ alebo iný špecialista (napríklad onkogynekológ alebo onkourológ). Anamnéza a fyzikálne vyšetrenie sú základnými vyšetrovacími metódami využívanými pri sledovaní pacientov po onkologickej liečbe. Pri niektorých ochoreniach má sledovanie hladiny onkomarkerov význam vo včasnom záchyte recidívy malignity. Medzi diagnostické zobrazovacie metódy využívané v sledovaní po onkologickej liečbe patrí skiagrafia, ultrasonografické vyšetrenie, mamografia, CT vyšetrenie a vyšetrenie magnetickou rezonanciou (MRI). Ukončenie sledovania po onkologickej liečbe nie je v medzinárodných odporúčaniach upravené a riadi sa zvyklosťami jednotlivých pracovísk.

Kľúčové slová: onkológia, prevencia, sledovanie po liečbe, onkomarkery, karcinóm prsníka, kolorektálny karcinóm, karcinóm pľúc, difúzny veľkobunkový B- lymfóm, Hodgkinov lymfóm, testikulárne nádory.

Follow-up after treatment in patients with malignant disease

Even in early stage, malignancies are diseases of whole organism. Follow-up after treatment in patients with malignant disease represents practical application of tertiary prevention. The aim of follow-up is early detection of cancer recurrence and secondary malignancies, management of late toxicity of oncological treatment and subsequent therapeutic intervention. Improvement in survival rates and patient's quality of life are the outcomes of properly performed follow-up. Considering the importance of follow-up exams, specialists in medical or radiation oncology or other specialists (e.g. gynecologic oncologist or uro-oncologist) should be responsible for these. Patient's history and physical examination are basic diagnostic procedures used in follow-up. Tumor markers have proven their importance in follow-up of several malignancies. X-ray, ultrasonography, mammography, CT and magnetic resonance imaging belong to diagnostic imaging used in follow-up of certain types of tumors. Discharge of patients from follow-up is not established in international guidelines and usually follows the local practice.

Key words: oncology, prevention, follow-up, tumor markers, breast cancer, colorectal cancer, lung cancer, diffuse large B-cell lymphoma, Hodgkin's lymphoma, testicular cancer.

Onkológia (Bratisl.), 2015; roč. 10(3): 148–156

Úvod

Malígne ochorenia predstavujú jednu z najčastejších príčin úmrtia vo vyspelých krajinách. V posledných dekádach došlo k významnému pokroku v oblasti ich diagnostiky a liečby. Súčasne došlo aj k významnému zvýšeniu povedomia laickej i odbornej verejnosti o príznakoch a význame onkologických ochorení a zavedeniu účinných nástrojov primárnej a sekundárnej prevencie. To všetko prispelo k zvýšeniu miery dlhodobého prežívania onkologických pacientov. Súbežne s tým stúpol význam diagnostických postupov zabezpečujúcich včasnú detekciu relapsu ochorenia, sekundárnej malignity a neskorej toxicity onkologickej liečby a následnú terapeutickú intervenciu. Tieto diagnostické postupy môžeme súhrnne označiť pojmom sledovanie pacienta; v zahraničnej literatúre sa používa výraz „follow-up“.

Význam sledovania po onkologickej liečbe

Malígne ochorenia môžeme vo všeobecnosti považovať za systémové ochorenie celého makroorganizmu. Rozvoj každého malígneho ochorenia je podmienený zlyhaním regulačných a imunitných mechanizmov na rôznych úrovniach makroorganizmu, ktoré majú zabrániť iniciácii, propagácii a progresii nádorového rastu. Aj v prípade úspešnej komplexnej onkologickej liečby s dosiahnutím úplnej remisie ochorenia nemôžeme zaručiť neopakovanie tohto zlyhania s následnou recidívou ochorenia alebo rozvoja duplexnej malignity. Z chronologického hľadiska je každé malígne ochorenie chronickým ochorením, ktoré môže aj po dlhom intervale remisie relabovať. Význam sledovania po onkologickej liečbe spočíva vo včasnom rozpoznaní relapsu malígneho ochorenia alebo jeho komplikácií s ná-

slednou terapeutickou intervenciou. Onkologická liečba predstavuje pre makroorganizmus značnú záťaž a použitie viacerých terapeutických režimov je komplikované dlhodobou alebo neskorou toxicitou postihujúcou primárnemu tumoru anatomicky blízke alebo vzdialené lokality. Spektrum postihnutých lokalít je pomerne široké; najčastejšie je postihnutý kardiovaskulárny, respiračný, muskuloskeletálny, hemopoetický, endokrinný a nervový systém. Jedným z dôležitých cieľov sledovania po onkologickej liečbe je záchyt týchto komplikácií a snaha o čo možno najúčinnjšiu úľavu od nimi spôsobených ťažkostí. Pacienti, ktorí dostávali kardiotoxickú chemoterapiu (hlavne antracyklíny), by mali mať kompletne vyšetrenie so zameraním na rizikové faktory ochorenia kardiovaskulárneho systému (KVS) a zlyhania srdca vrátane echokardiografického (ECHOkg) vyšetrenia. ECHOkg vyšetrenie je odporúčané realizovať u pacientov do

roku od ukončenia liečby antracyklínmi, ak majú aspoň jeden z rizikových faktorov KVS ochorenia (napríklad ICHS, diabetes mellitus, vek nad 65 rokov, metabolický syndróm a iné). Symptomatickým pacientom a pacientom so známami poškodenia srdca na ECHOkg vyšetrení je odporučená konzultácia kardiológa. Všetkým je vhodné odporučiť pravidelnú fyzickú aktivitu a racionálne stravovanie.

Samotná malignita a jej liečba prináša so sebou riziko orgánovo nešpecifických komplikácií, ako sú patologická únava (fatigue) či súbor neuropsychologických príznakov, ktoré zastrešuje pojem distress. Aktívna pozornosť venovaná týmto komplikáciám a ich liečba môže významne zlepšiť kvalitu života. Distress u onkologického pacienta môže vzniknúť pri diagnostikovaní ochorenia, jeho liečbe a aj v rámci dispenzarizácie. Najčastejšie psychosociálne problémy (únava, bolesť, úzkosť, depresia) bránia onkologickým pacientom v ich denných aktivitách. Únava sa najčastejšie vyskytuje u pacientov po chemoterapii alebo rádioterapii, ale môže sa objaviť aj u pacientov, ktorí podstúpili iba chirurgickú liečbu. V diferenciálnej diagnostike patologickej obmedzujúcej únavy treba vyšetriť krvný obraz, biochemické parametre, TSH a iné. Pri dominujúcich pľúcnych príznakoch dopĺňame saturáciu kyslíkom, RTG snímku hrudníka, pri suspektnej príčine z KVS systému ECHOkg srdca. Liečba únavy sa opiera hlavne o pravidelnú fyzickú aktivitu, hygienu spánku, kognitívno-behaviorálnu terapiu a iné psychoterapeutické metódy. Prítomnosť bolesti by mala byť vyhodnocovaná pri každej návšteve pacienta na ambulancii. Bolesť treba kvantifikovať, charakterizovať jej typ a po vylúčení inej etiológie sa sústrediť v spolupráci s algeziológom na jej liečbu. Pacienti s pocitom úzkosti môžu udávať strach z rekurencie ochorenia, poruchy spánku, svalovú tenziu, podráždenosť a iné príznaky. Niekedy sa môže úzkosť akútne manifestovať ako panická porucha; tu je už na mieste zhodnotenie aj suicidálnych sklonov a pomoc špecialistu – psychiatra. Viac ako dva týždne trvajúca depresívna nálada, strata záujmov a príznaky ako plačlivosť, anhedónia, chudnutie, pocit viny, poruchy sústredenia sa, psychomotorický útlm/agitácia by nás mali upozorniť na možnú depresiu. Dôkladne treba zhodnotiť predchorie, liekovú anamnézu a sociálne prostredie pacienta. V rámci pátrania po organickej príčine sa vyšetruje prítomnosť anémie, infekcie, realizuje sa vyšetrenie CNS (metastázy), ECHOkg srdca, pľúcne vyšetrenie, hormonálny profil a iné. Okrem farmakoterapie svoju úlohu hrá aj edukácia pacienta, pravidelný pohyb, kognitívno-behaviorálna terapia, ergoterapia, konzultácia psychológa a kňaza (hlavne pri pocite viny, existenciálnej frustrácii), ak ide o veriacieho pacienta.

Ako už bolo spomenuté, aj po úspešnej primárnej onkologickej liečbe je pacient ohrozený rozvojom duplexnej malignity. Duplexné malignity môžu vznikáť jednak na hereditárnom základe (napríklad BRCA mutácie), pri pokračovaní vplyvov prostredia, respektíve životného štýlu (fajčenie) a iatrogénne po chemoterapii či rádioterapii. Táto hrozba je často podceňovaná a príznaky druhej malignity sú prehladané, a to aj odbornou neologickou verejnosťou. Úlohou a povinnosťou dispenzarizujúceho onkológa je na túto možnosť pri každej kontrole myslieť a akýmkoľvek, čo i len trochu „podozrivým“ sťažnostiam venovať pozornosť. Podľa NCCN odporúčani by sa na vyhľadávaní sekundárnych malignít mali podieľať spoločne dispenzarizujúci onkológ a praktický lekár (1, 2).

Frekvencia a rozsah dispenzárnej kontroly je, samozrejme, prispôbený štádiu ochorenia, biologickým vlastnostiam malignity, podanej liečbe a špecifikám pacienta.

Personálne a organizačné aspekty sledovania pacientov

Dispenzárna starostlivosť je spravidla realizovaná prostredníctvom dispenzárnych ambulancií pri onkologických oddeleniach alebo prostredníctvom ambulancií pri poliklinických oddeleniach klinickej onkológie. V určitých špecifických situáciách môže úlohu dispenzárnej ambulancie prevziať chemoterapeutická ambulancia (napríklad sledovanie pacientok s karcinómom prsníka v dlhodobej adjuvantnej hormonálnej liečbe) alebo rádioterapeutická ambulancia (napríklad sledovanie pacientov po rádioterapii s kuratívny zámernom). Významná časť onkologických pacientov je sledovaná u špecialistov, u ktorých sa zameranie základnej špecializácie prekrýva s onkologickou problematikou. Príkladom môže byť sledovanie u pacientov s karcinómom prostaty, ktorý môže byť realizovaný cestou urolologickej alebo onkourologickej ambulancie alebo hematologického ochorenia sledované hematológom.

Dispenzárna starostlivosť kladie na vykonávajúceho lekára veľké vedomostné a odborné nároky. Už samotná detekcia recidívy ochorenia môže byť na základe protichodných výsledkov rôznych vyšetrovacích modalít nejednoznačná. Príkladom takejto situácie môže byť rádiologicky nepotvrdená recidíva ochorenia pri súčasnom vzostupe hladiny onkomarkerov. Preto je vhodné, aby dispenzárna starostlivosť vykonával lekár atestovaný v odbore klinická alebo radiačná onkológia alebo atestovaný špecialista v multidisciplinárnom odbore s onkologickým zameraním. V prípade personálneho nedostatku príslušných špecialistov môže dispenzárna starostlivosť vykonávať aj skúsený neatestovaný lekár pod dohľadom atestovaného odborníka.

Vyšetrovacie metódy používané pri sledovaní po onkologickej liečbe

Anamnéza, fyzikálne vyšetrenie a základné biochemické a hematologické vyšetrenie

Dispenzárnú kontrolu začíname pozorným rozhovorom s pacientom. Sústredíme sa nielen na prípadné príznaky základného ochorenia (ako napríklad tzv. B-príznaky pri lymfómoch), ale aj na celkový stav pacienta a jeho kvalitu života. Následne pokračujeme fyzikálnym vyšetrením. Okrem fyzikálneho vyšetrenia, ktorého realizáciu musí zvládnuť každý lekár, musí často onkológ pri pochybnostiach o recidíve malígneho ochorenia odoslať pacienta na špecializované klinické vyšetrenie podľa lokalizácie základného ochorenia. Príkladom je gynekologické vyšetrenie alebo otorinolaryngologické vyšetrenie.

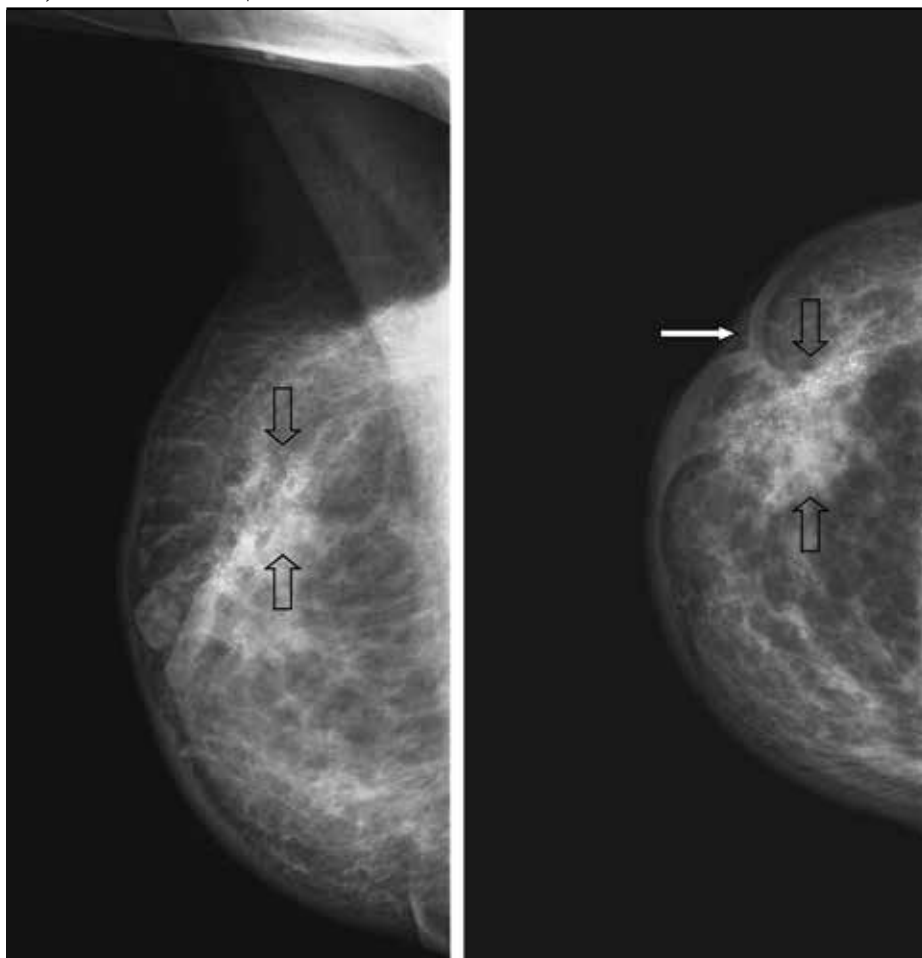
Základné biochemické a hematologické vyšetrenia sa u asymptomatických pacientov v dispenzárnej starostlivosti rutinne nerealizujú, dopĺňajú sa len v prípade podozrenia na recidívu ochorenia.

Onkomarkery

Onkomarkery sú biologické markery využívané v detekcii nádorového ochorenia, jeho relapsu alebo pri sledovaní jeho vývoja. Sú produkované priamo tumorom alebo k ich produkcii dochádza v dôsledku odpovede makroorganizmu na prítomnosť malígneho ochorenia. Niektoré látky sú prítomné v organizme aj za fyziologických podmienok alebo sprevádzajú benígne ochorenia, čo môže byť príčina falošnej pozitivity vyšetrenia onkomarkera. Iba pri vybraných malignitách sa podľa medzinárodných odporúčaní odporúča realizovať vyšetrenie onkomarkerov v rámci sledovania po onkologickej liečbe. Príkladom môže byť onkomarker PSA pri karcinóme prostaty, CEA pri kolorektálnom karcinóme a Ca-125 pri epitelovom karcinóme ovária. Pri poslednom menovanom je jeho prínos v sledovaní pacientok po onkologickej liečbe spochybňovaný. Výsledky štúdie Rustin et al. (3) preukázali, že skupina pacientok s epitelovým karcinómom ovária, ktorým bola po vzostupe onkomarkera podaná chemoterapia (tzv. early arm), nevykazovali dlhšie celkové prežívanie ako druhá skupina pacientok, u ktorej sa chemoterapia podala až po výskyte symptómov relapsu (tzv. delayed arm). Kvalita života u pacientok v ramene „early arm“ bola prítom nižšia ako v ramene „delayed arm“. Autori štúdie v záveroch neodporúčajú rutinné vyšetrenie zmieneneho onkomarkera.

Podobne ani marker Ca 15-3 pre svoju nízku senzitivitu nie je vhodný na rutinné sledovanie u pacientok po kuratívnej liečbe karcinómu prsníka (4).

Obrázok 1. Recidíva karcinómu pravého prsníka s nehomogénnym ložiskovým zahustením s početnými patologickými mikrokalcifikátmi (čierne šípky), výrazným zhrubnutím kože s trakciou a pooperačnými zmenami (biela šípka)



Stanovenie hladiny onkomarkerov môže pomôcť pri sporných prípadoch, kedy nie je možné na základe rádiologického vyšetrenia jednoznačne konštatovať relaps. Bioptická verifikácia relapsu však naďalej ostáva „zlatým štandardom“ a pri niektorých diagnózach (napríklad karcinóm prsníka) môže viesť na základe zmeny exprimovaných biomarkerov (napríklad HER-2) k podaniu odlišnej onkologickej liečby, ako bola pôvodne plánovaná (5, 6).

Diagnostické zobrazovacie metódy

Popri sledovaní klinického stavu a laboratórnych vyšetrovacích metód sú nemenej dôležitou súčasťou sledovania onkologických pacientov diagnostické zobrazovacie metódy. Prinášajú možnosti diagnostiky a liečby primárneho ochorenia, pooperačných komplikácií, včasný záchyt recidív a prípadných metastáz so správnou, následnou onkologickou alebo chirurgickou liečbou. Ich použitie pri jednotlivých diagnózach a frekvenciu vyšetrenia upravujú medzinárodné odporúčania.

Natívna snímka (hrudníka, skeletu) je jednou z najpoužívanejších metód na sledovanie pacientov po onkologickej liečbe. Jej význam spočíva najmä v detekcii metastáz primárneho nádoru v uvedených lokalitách.

Ultrasonografia (USG) je ďalšia, často používaná metóda v sledovaní pacientov. Jej uplatnenie je predovšetkým v detekcii metastáz do pečene a iných parenchymatóznych orgánov a pri posudzovaní stavu spádových lymfatických uzlín. Príkladom môže byť detekcia recidívy karcinómu prsníka v oblasti jazvy alebo patologických zmien axilárnych lymfatických uzlín pomocou USG. Mamografia je základná vyšetrovacia modalita pri sledovaní pacientok po operačnej a následnej onkologickej liečbe karcinómu prsníka. Podľa rozsahu operácie sa vykonáva kontrolná mamografia oboch prsníkov (prsník zachovávané operácie), zdravého prsníka a reziduálneho tkaniva (po parciálnej operácii), prípadne len jedného prsníka (po totálnej mastektómii). Príklad recidívy karcinómu pravého prsníka je na obrázku 1.

Hlavné využitie počítačovej tomografie (CT) je pri stagingu širokej škály onkologických ochorení, restagingu počas liečby, odhaľovaní recidív i vzdialených metastáz a pri posúdení účinnosti podávanej onkologickej liečby. Využíva sa aj pri plánovaní a cieleňom zameraní rádioterapie. V rámci sledovania sa CT využíva pri malignitách anatomicky horšie prístupných orgánov ako napríklad pankreas, hrubé črevo, pažerák, pľúca.

Vyšetrenie magnetickou rezonanciou (MRI) nie je súčasťou základných vyšetrovacích metód najmä pre jej nedostupnosť a vyššiu cenu, i keď táto metóda má svoje opodstatnenie najmä pri hodnotení efektu neoadjuvantnej chemoterapie, detekcii prítomnosti včasnej recidívy v teréne pooperačných a postradiačných zmien napríklad pri karcinómoch orofaciálnej oblasti, prsníkov alebo tumoróznych zmien v oblasti panvy. Veľmi dobre sa pomocou magnetickej rezonancie zobrazujú patologické procesy mäkkých tkanív, kĺbov. Odporúčania ESMO jednoznačne preferujú MRI ako metódu voľby pri sledovaní pacientov s nádormi CNS a sledovaní mladých pacientok s karcinómom prsníka s denznými prsníkmi a/alebo pozitívnou rodinnou anamnézou alebo genetickou záťažou (7, 8).

Ukončenie sledovania

Vyradenie pacientov z dispenzárnej starostlivosti nie je upravené v medzinárodných postupoch. K vyradeniu z dispenzárnej ambulancie sa spravidla pristupuje individuálne a podľa zvyklostí daného pracoviska. Vzhľadom na predĺžovanie intervalov dispenzárnych kontrol u pacientov s viacročným prežívaním bez progresie na ročné až viacročné intervaly klesá u týchto pacientov význam dispenzarizácie na špecializovanom onkologickom pracovisku. Preto viaceré pracoviská vyradujú pacientov po 5 rokoch prežívania bez choroby z dispenzárnej starostlivosti. Úlohu dispenzárneho lekára v tomto prípade preberá obvodný lekár, ktorý v prípade podozrenia na recidívu ochorenia odošle pacienta na špecializované pracovisko.

Sledovanie pri vybraných diagnózach

Sledovanie u pacientok s karcinómom prsníka

Európska spoločnosť pre klinickú onkológiu (European Society for Medical Oncology, ESMO) vo svojich odporúčaniach na sledovanie po onkologickej liečbe rozlišuje dve hlavné skupiny pacientok s karcinómom prsníka: pacientky s karcinómom prsníka vo včasnom štádiu (tzv. early stage, štádium I- IIIA) a pacientky s karcinómom prsníka v pokročilom štádiu ochorenia (tzv. advanced breast cancer, štádium IIIB- IV). Súhrn odporúčaní na sledovanie pacientok s karcinómom prsníka vo včasnom štádiu je v tabuľke 1.

U mladých pacientok, najmä pacientok s denznými prsníkmi a/alebo s genetickou predispozíciou, sa odporúča preferovať vyšetrenie magnetickej rezonanciou v rámci rádiologického sledovania.

Ako už bolo uvedené, vyradenie pacientok z dispenzárnej starostlivosti nie je upravené v medzinárodných odporúčaniach. Viaceré pracoviská

pacientky s karcinómom prsníka vo včasnem štádiu staršie ako 50 rokov vyraďujú z dispenzárnej starostlivosti po 5 rokoch od primárnej onkologickej liečby. U ostatných pacientok sa interval sledovania predlžuje na raz ročne. Po 4 a 10 rokoch od primárnej onkologickej liečby sa odporúča realizovať kontrolné ECHOkg vyšetrenie u pacientok, ktoré dostali dávku doxorubicínu > 240 mg/m² alebo epirubicínu > 360 mg/m². Pacientkam by mal dispenzarizujúci lekár pravidelne prízvukovať nutnosť pravidelného a nepretržitého užívania hormonálnej liečby (napríklad tamoxifen), primeranú telesnú aktivitu a udržiavanie ideálnej telesnej hmotnosti (BMI 20-22). Neodporúča sa užívanie hormonálnej substitučnej liečby. Odporúčania ESMO sa vyjadrujú aj v súvislosti s potenciálnymi nežiaducimi účinkami hormonálnej liečby; pacientkam užívajúcim tamoxifen je nutné odporučiť (za predpokladu, že majú uterus) gynekologické kontroly raz ročne. U pacientok užívajúcich inhibítory aromatázy sa odporúča realizovať denzitometrické vyšetrenie každé dva roky.

Rehabilitácia je dôležitou súčasťou prevencie neskorých následkov onkologickej liečby karcinómu prsníka. Lymfedém ipsilaterálnej hornej končatiny u pacientok po exenterácii axilly a u malej časti pacientok po biopsii sentinelovej uzliny (cca 3 %) je veľmi nepríjemnou a limitujúcou komplikáciou radikálnej liečby karcinómu prsníka. Nie sú dostupné žiadne údaje, ktoré by potvrdzovali zvýšené riziko relapsu karcinómu prsníka pri využívaní prostriedkov fyzioterapie v prevencii a liečbe lymfedému. Preto ich môžeme pacientkam odporučiť. Pre nedostatok štúdií ostáva otvorenou otázka v súvislosti s vyhybaním sa/povolením kanylácie periférnej žily a s neinvazívnym meraním tlaku na ipsilaterálnej hornej končatine u pacientok po disekcii axilly.

V rámci dispenzárných kontrol je nutné zamerať sa aj na psychosociálne následky karcinómu prsníka a jeho liečby. Častou komplikáciou u pacientok s karcinómom prsníka je vznik depresívneho syndrómu a chronického únavového syndrómu (tzv. fatigue) so stratou hmotnosti. Karcinóm prsníka je ochorenie, ktoré významne zasahuje do pracovných možností pacientky, rodinných vzťahov a sexuality pacientky. V prípade príznakov depresívneho a chronického únavového syndrómu a ďalších problémov v oblastiach života pacientke odporučíme konzultáciu u príslušného odborníka (psychológ, psychiater, sexuológ) (8, 9).

U pacientok s karcinómom prsníka v pokročilých štádiách bez aktívnej onkologickej liečby (IIIB- IV. štádium, advanced breast cancer) nie sú dostupné osobitné odporúčania. Podľa odporúčaní ESMO sa sledovanie u týchto pacientok riadi rovnakými princípmi ako u pacientok s karcinómom prsníka v skorších štádiách (10, 11).

Tabuľka 1. Súhrn odporúčaní na sledovanie pacientok s karcinómom prsníka

Rok	Frekvencia vyšetrení	Fyzikálne vyšetrenie	Laboratórne vyšetrenia	Zobrazovacie vyšetrenia
1	3	X	–	
	6	X	Lipidogram**	ECHOkg
	9	X	–	
	12	X*	–	MMG, ECHOkg
2	15	X	–	
	18	X	–	
	21	X	–	
	24	X*	–	MMG, DEXA
3	30	X	–	
	36	X*	–	MMG
4	42	X	–	
	48	X*	–	MMG***, DEXA, ECHOkg
5	54	X	–	
	60	X*	–	MMG***

Vysvetlivky: MMG – mamografia (ipsi- i kontralaterálna), DEXA – kostná denzitometria u pacientok liečených inhibítormi aromatáz každé 2 roky, ECHOkg – echokardiografické vyšetrenie srdca u pacientok, ktoré dostali dávku doxorubicínu > 240 mg/m² alebo epirubicínu > 360 mg/m², zhodnotenie dopplerovského signálu vtokového traktu ľavej komory a annulus mitralis (záchyt včasnej dysfunkcie ľavej komory)
 * gynekologické vyšetrenie pacientky užívajúcej tamoxifen, ak má ponechaný uterus (odporučiť pacientke)
 ** ESMO odporúčania neupravujú jednoznačne frekvenciu kontrol lipidogramu, týka sa iba pacientok s hormonálnou liečbou
 ***MMG podľa odporúčaní možno realizovať každý 1 - 2 roky

Tabuľka 2. Rozdiely medzi odporúčaniami ESMO a NCCN na sledovanie pacientok s karcinómom prsníka po onkologickej liečbe

	Odporúčania ESMO	Odporúčania NCCN
Intervaly fyzikálnych vyšetrení	Každé 3 mesiace počas prvých dvoch rokov, každých 6 mesiacov v 3. – 5. roku, po 5. roku raz ročne	Každých 4 – 6 mesiacov prvých 5 rokov, následne raz ročne
Intervaly mamografie	Každých 1 – 2 roky	Každých 12 mesiacov
Odporúčanie MRI	MRI vyšetrenie preferované u mladých pacientok najmä v prípade denzných prsníkov a genetickej predispozície	K použitiu MRI sa nevyjadrujú
Užívanie hormonálnej substitučnej liečby (HRT)	Neodporúča sa	Nevyjadrujú sa k HRT
Laboratórne vyšetrenia	Lipidogram u pacientok s hormonálnou liečbou	Neodporúča sa

Odporúčania americkej National Comprehensive Cancer Network (NCCN) sa od európskych odporúčaní líšia v intervaloch kontrol v prvých dvoch rokoch po onkologickej liečbe a aj v usmernení v súvislosti s použitím diagnostických zobrazovacích metód a hormonálnej substitučnej liečby. Porovnanie odporúčaní ESMO a NCCN je v tabuľke č. 2 (12).

Sledovanie u pacientov s kolorektálnym karcinómom

Pacienti s lokalizovaným a lokálne pokročilým ochorením (štádiá I – III, súhrnné označenie early-stage colon cancer) a pacienti v generalizovanom štádiu ochorenia (IV. štádium, po metastáze) sú dispenzarizovaní podľa podobných odporúčaní. CT vyšetrenie hrudníka a abdomenu je odporúčané počas prvých troch rokov po primárnej onkologickej liečbe v polročných až ročných intervaloch len u pacientov s vysokým rizikom relapsu ochorenia

(štádium II aspoň s jedným z nasledujúcich rizikových faktorov: menej ako 12 vyšetrených regionálnych lymfatických uzlín, nízкодiferencovaný tumor, perineurálna, vaskulárna alebo lymfovaskulárna invázia, tumor prezentujúci sa obštrukciou alebo perforáciou čreva alebo prerastajúci do okolitých orgánov a všetci pacienti s ochorením v štádiu III). Pacientom v generalizovanom štádiu ochorenia po chirurgickom odstránení primárneho tumoru a metastázektómii sa CT vyšetrenie robí v stanovených intervaloch prvých päť rokov. Akceptovanou alternatívou k CT vyšetreniu abdomenu je USG vyšetrenie abdomenu s podaním špeciálnej kontrastnej látky (contrast enhanced ultrasonography scan, CEUS). Súhrn odporúčaní je uvedený v tabuľke č. 3 a 4 (13, 14, 15).

Je možné, že frekvencia CT vyšetrení pri sledovaní sa bude v budúcich vydaniach ESMO odporúčaní meniť na základe britskej štúdie FACS. Táto štvorročná štúdia vyhodnocovala prínos

Tabuľka 3. Odporúčania na sledovanie pacientov po onkologickej liečbe – kolorektálny karcinóm (včasné štádium)

Rok	Mesiac	Fyzikálne vyšetrenie	Laboratórne vyšetrenia [§]	Zobrazovacie vyšetrenia
1	3	X	CEA	Kolonoskopia, ak neurobená pred resekciou
	6	X	CEA	rektosigmoidoskopia (ca. rekta, nízka resekcia)
	9	X	CEA	
	12	X	CEA	CT*, kolonoskopia**
2	15	X	CEA	
	18	X	CEA	rektosigmoidoskopia (ca. rekta, nízka resekcia)
	21	X	CEA	
	24	X	CEA	CT*
3	27	X	CEA	
	30			
	X	CEA		
	33	X	CEA	
4	36	X	CEA	CT*
	48	X	CEA	kolonoskopia**, CT*
5	60	X	CEA	CT*

Vysvetlivky: (včasné štádium kolorektálneho karcinómu)

[§] odber CEA v NCCN odporúčaní je odporúčaný každého pol roka od 3. roku sledovania

* CT vyšetrenie hrudníka a abdomenu u pacientov s vysokým rizikom relapsu (objasnené v texte) intervaly sú od 6 – 12 mesiacov v prvých troch rokoch

** kolonoskopia sa má realizovať v prvom roku po primárnej onkologickej liečbe a následne každých 3 – 5 rokov, u pacientov s familiárnym výskytom kolorektálneho karcinómu sú kolonoskopické vyšetrenia indikované a 6 – 12 mesiacov a tito sa nevyraďujú z dispenzára:

- u pacientov s polypmi kolonoskopia a 6 – 12 mesiacov, až kým nie sú bez recidívy polypov

- u pacientov s m.Crohn – dispenzarizácia minimálne 10 rokov

Tabuľka 4. Odporúčania na sledovanie pacientov po onkologickej liečbe (generalizovaný kolorektálny karcinóm po metastazektómii)

Rok	Mesiac	Fyzikálne vyšetrenie	Laboratórne vyšetrenia [§]	Zobrazovacie vyšetrenia
1	3	X	CEA	Kolonoskopia, ak neurobená pred resekciou
	6	X	CEA	rektosigmoidoskopia (ca. rekta, nízka resekcia), CT
	9	X	CEA	
	12	X	CEA	CT, kolonoskopia**
2	15	X	CEA	
	18	X	CEA	rektosigmoidoskopia (ca. rekta, nízka resekcia), CT
	21	X	CEA	
	24	X	CEA	CT
3	27	X	CEA	
	30			
	X	CEA		
	33	X	CEA	
4	36	X	CEA	CT
	48	X	CEA	CT, kolonoskopia**
5	60	X	CEA	CT

Vysvetlivky: (generalizovaný kolorektálny karcinóm po metastazektómii)

[§], *, ** vid' tabuľka 3

intenzívneho CT a CEA sledovania oproti sledovaniu iba s CT alebo CEA alebo iba s jedným CT vyšetrením. Predbežne, monitorovanie CEA s jedným CT vyšetrením v 12 až 18 mesiacoch sa javí ako dostatočné. Problémom ostáva citlivosť samotného markera CEA. V uvedenej štúdii hladina CEA nad 7 ug/l viedla k ďalším vyšetreniam zobrazovacími metódami (16).

Obstipácia alebo, naopak, častý odchod riedkej stolice sú častými komplikáciami u pacientov po primárnej onkologickej liečbe kolorektálneho karcinómu. Pacientom môžeme odporučiť konzultáciu u diétny sestra alebo snažiť sa spomenuté ťažkosti ovplyvniť medikamentózne (laxatíva, antidiaroidá) (13). Osobitnou kapitolou je starostlivosť o pacientov s kolostómiou. Kolostómia predstavuje význam-

ný zásah do života pacienta. Pri každej dispenzárnej kontrole je vhodné kolostómiu orientačne vyšetriť a preveriť jej funkčnosť. V súčasnosti už máme k dispozícii stomické poradne spravidla vznikajúce pri chirurgických ambulanciách alebo oddeleniach. Pacientom s kolostómiou odporúčame využívať služby týchto špecializovaných zariadení.

Poruchy sexuálnej funkcie sa môžu vyskytnúť u mužov po zákrokoch v malej panve (porušenie autonómnych nervových plexov). V tomto prípade sa porucha sexuálnej funkcie manifestuje spravidla ako erektilná dysfunkcia. Okrem organických príčin sa môže porucha sexuálnej funkcie rozvíjať aj z psychologických príčin. Príkladom môžu byť pacienti s kolostómiou, ktorí sa vyhýbajú intimnému kontaktu s blízkou osobou. Tento fenomén je príkladom rozsiahlych psychosociálnych následkov malígneho ochorenia. Je dôležité prekonať prirodzené psychologické bariéry a cielene pátrať aj po takýchto komplikáciách. V prípade ich odhalenia môžeme pacienta odoslať na špecializované vyšetrenie.

Jedným z častých dlhodobých nežiaducich účinkov chemoterapie kolorektálneho karcinómu je senzorická neuropatia po oxaliplatine. Výskyt sa udáva v 10 – 15 % prípadov u pacientov po kumulatívnej dávke oxaliplatiny 780 – 850 mg/m² (17).

Symptómy sa môžu vystupňovať do porúch koordinácie motoriky a senzorickej ataxie. Väčšina symptómov je reverzibilná do 6 – 12 mesiacov po ukončení liečby oxaliplatinou, avšak senzorické poruchy nižšieho stupňa môžu pretrvávajúť aj dlhšie. Liečba je podporná, štúdie s gabapentínom a amýtriptylínom/ketamínovou masťou nepreukázali benefit z podávania týchto látok u pacientov s chemoterapiou indukovanou neuropatiou (18, 19). Sľubný sa však v tejto indikácii javí acetyl-L-karnitín (20).

Výskyt sekundárnych malignít po liečbe karcinómu kolorekta nie je udávaný v literatúre. Chemoterapia používaná v adjuvantnej liečbe neobsahuje klasické alkylačné látky ani antracyklíny. Rádioterapia na malú panvu môže potenciálne spôsobiť sekundárne malignity, avšak vzhľadom na medián veku pacientov sú ťažko odlíšiteľné od duplexných tumorov (napríklad karcinóm prostaty u starších mužov po predchádzajúcej rádioterapii pre karcinóm rekta).

Sledovanie u pacientov s karcinómom pľúc

Karcinóm pľúc delíme na dva základné histologické podtypy s odlišnou stratégiou liečby a aj následného sledovania.

Prvým podtypom je nemalobunkový karcinóm pľúc (non small cell lung cancer, NSCLC).

Odporúčania ESMO na sledovanie lokalizovaného a lokálne pokročilého NSCLC po radikálnej liečbe sú zhrnuté v tabuľke č. 5.

Podľa posledných konsenzuálnych odporúčaní ESMO sa uvažuje nad zaradením CT, eventuálne MRI vyšetrenia mozgu do protokolov sledovania po liečbe aj pri NSCLC s vysokým rizikom metastázovania do CNS. To sa týka najmä pacientov s lokálne pokročilým ochorením a adenokarcinómom pľúc. Interval vyšetrení však v odporúčaní ESMO nie sú definované (21, 22, 23).

Pri metastatickom NSCLC sa podľa ESMO smerníc odporúča realizovať prvá dispenzárna kontrola v intervale 6 – 9 týždňov po ukončení prvolíniovej liečby. Pri následných kontrolách možno tento interval zachovať, je však nutné prihliadnuť na pravý význam dispenzárných kontrol v tomto prípade; začať čo možno najskôr druhú líniu paliatívnej liečby alebo s ohľadom na najnovšie poznatky navrhnúť pacientovi pokračujúcu (tzv. maintenance) terapiu. V prípade zhoršujúceho sa celkového stavu pacienta, ktorý neumožňuje podať ďalšiu líniu liečby, môžeme tento interval predĺžiť alebo pacientovi odporučiť podpornú liečbu (best supportive care) a z dispenzára vyradiť (24).

Až 75 % pacientov s malobunkovým karcinómom pľúc (small cell lung cancer, SCLC) v lokálnom a lokálne pokročilom štádiu a 100 % pacientov s metastatickým SCLC po primárnej onkologickej liečbe zažije progresiu, respektíve recidívu ochorenia. ESMO odporúčania preto kladú veľký dôraz na častejšie kontroly pomerne s vysokou frekvenciou rádiologických kontrol. Zhrnutie odporúčaní ESMO pre sledovanie pri non-metastatickom SCLC je v tabuľke č. 6.

Pri generalizovanom SCLC sa odporúčajú CT kontroly každé 2 – 3 mesiace až do výskytu recidívy ochorenia u tých pacientov, kde ich celkový stav umožní podanie liečby.

Zanechanie fajčenia odporúčame všetkým pacientom bez ohľadu na štádium a charakter ochorenia, keďže toto režimové opatrenie má významný pozitívny vplyv na oddialenie recidívy ochorenia (25).

Platinový derivát predstavuje základ chemoterapeutických režimov používaných v liečbe oboch histologických podtypov karcinómu pľúc. Podobne ako pri oxaliplatine podávanej pri kolorektálnom karcinóme je najčastejšou manifestáciou neskorej toxicity cisplatiny chemoterapiou indukovaná senzorká neuropatia. Boli popísané prípady subakútne sa rozvíjajúcej reštrikčnej poruchy pľúc rok po podaní gemcitabínu, dobre reagujúce na kortikoidy (26).

Tabuľka 5. Súhrn odporúčaní na sledovanie pacientov s lokalizovaným a lokálne pokročilým NSCLC po radikálnej liečbe

Rok	Mesiac	Fyzikálne vyšetrenie	Laboratórne vyšetrenia	Zobrazovacie vyšetrenia*
1	0	X	žiadne	
	6	X		CT s kontrastom
	12	X		CT s kontrastom
2	18	X		CT s kontrastom
	24	X		CT s kontrastom
3	36	X		CT s kontrastom
4	48	X		CT s kontrastom
5	60	X		CT s kontrastom

Vysvetlivky: * pri štádiách IA – IIB postačuje kontrastné CT vyšetrenie raz ročne aj počas prvých troch rokov

Tabuľka 6. Súhrn odporúčaní na sledovanie pacientov s non-metastatickým SCLC po radikálnej liečbe

Rok	Mesiac	Fyzikálne vyšetrenie	Laboratórne vyšetrenia	Zobrazovacie vyšetrenia
1	0	X	žiadne	CT
	3	X		CT
	6	X		CT
	9	X		CT
	12	X		CT
2	15	X		CT
	18	X		CT
	21	X		CT
	24	X		CT
3	30	X		CT
	36	X		CT
4	42	X		CT
	48	X		CT
5	54	X		CT
	60 (á12m)	X		CT
6		X		CT

Sledovanie u pacientov s lymfómami

Klasifikácia lymfómov je pomerne zložitá a existuje veľká diskrepancia medzi výskytom jednotlivých poddruhov. Liečba a sledovanie pri zriedkavejších formách je doménou onkologických centier a presahuje rozsah tohto článku. V praxi sa onkológ najčastejšie stretáva s difúznym veľkobunkovým B-lymfómom (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL). Ide o agresívny lymfóm zo skupiny non-Hodgkinových lymfómov vychádzajúcich z B-lymfocytov. Až v 30 % prípadov DLBCL dochádza po primárnej onkologickej liečbe k recidíve. V tabuľke č. 7 sú uvedené odporúčania ESMO v súvislosti so sledovaním DLBCL po primárnej onkologickej liečbe (27, 28). Pri Hodgkinovom lymfóme, ktorý vo veľkom množstve prípadov predstavuje kurabilné ochorenie a súčasne často postihuje mladšie vekové kategórie, je intenzívne sledovanie po onkologickej liečbe mimoriadne dôležité. Súhrn frekvencie vyšetrení a odporúčaný rozsah vyšetrení je tabuľke č. 8 (29).

Stav pacienta s lymfómom po úspešnej onkologickej liečbe môže byť komplikovaný chronickou alebo neskorou toxicitou. V súčas-

nosti sa chronickej a neskorej toxicite prikladá veľký význam a existuje snaha prispôbiť dávkovanie chemoterapeutických agens tak, aby pri súčasnej zachovanej efektívnosti liečby bol pacient zaťažovaný čo možno najnižšou mierou spomenutých komplikácií. Pri terapeutických režimoch používaných v liečbe lymfómov sa najčastejšie vyskytujú nasledujúce nežiaduce účinky: kardiotoxicita, rozvoj sekundárnej malignity a infertilita.

Antracyklíny, konkrétne doxorubicín (adriamycín) predstavuje konštantnú súčasť chemoterapeutických režimov využívaných v liečbe lymfómov. Doxorubicín poškodzuje myokard viacerými mechanizmami, najčastejšie sa spomína oxidačný stres na základe tvorby voľných radikálov a indukcia apoptózy kardiomyocytov. Najčastejšia neskorá manifestácia kardiotoxického účinku je rozvoj chronického srdcového zlyhávania s progredujúcim poklesom ejekčnej frakcie ľavej komory. Viaceré štúdie preukázali, že kardiotoxický efekt podávaného doxorubicínu je ešte vyšší pri súčasnej aplikácii externej rádioterapie na oblasť mediastína. Swerdlow et al. (30) sledovali výskyt infarktu myokardu u pacientov liečených rôznymi chemoterapeutickými

Tabuľka 7. Súhrn odporúčaní na sledovanie pacientov s DLBCL po onkologickej liečbe

Rok	Mesiac	Fyzikálne vyšetrenie	Laboratórne vyšetrenia	Zobrazovacie vyšetrenia
1	0	X	KO, LDH	
	3	X	KO, LDH	
	6	X	KO, LDH	CT
	9	X		
2	12	X	KO, LDH	CT
	18	X		
3	24	X	KO, LDH	CT
	30	X		
4	36	X		
	48	X		
5	60	X		

Vysvetlivky: KO – krvný obraz, LDH – laktát-dehydrogenáza

Tabuľka 8. Súhrn odporúčaní na sledovanie pacientov s Hodgkinovým lymfómom po primárnej liečbe

Rok	Mesiac	Fyzikálne vyšetrenie	Laboratórne vyšetrenia*	Zobrazovacie vyšetrenia
1	0	X	KO, Bioch, FW	CT**
	3	X	KO, Bioch, FW	
	6	X	KO, Bioch, FW	
	12	X	KO, Bioch, FW, TSH	
2	18	X	KO, Bioch, FW	
	24	X	KO, Bioch, FW, TSH	
3	30	X	KO, Bioch, FW	
	36	X	KO, Bioch, FW	
4	42	X	KO, Bioch, FW	
	48	X	KO, Bioch, FW	

Vysvetlivky: KO – krvný obraz, bioch – biochémia, FW – sedimentácia erytrocytov

*KO hlavne u pacientov po transplantácii, TSH vyšetrenie, ak bola aplikovaná rádioterapia na krk/"mantle field". Pri každej dispenzárnej kontrole monitorovanie KVS, lipidy

Zvážiť vyšetrenie testosterónu alebo estrogénu u mladých pacientov/pacientok po CHT

Ročná vakcinácia proti chrípke (praktický lekár)

** CT podľa ESMO smerníc je realizované v rámci potvrdenia remisie, v následnom sledovaní nie je odporúčané

režimami do dvoch rokov od ukončenia liečby. Riziko u pacientov, ktorým boli podané antracyklíny, bolo signifikantne vyššie, a u pacientov, ktorým bol podaný režim ABVD (adriamycín, bleomycín, vinblastín, dakarbazín), dokonca 7,7-krát vyššie. Ako už bolo spomenuté pri karcinóme prsníka, podľa odporúčaní ESMO je vhodné 4 a 10 rokov po liečbe antracyklínmi (kumulatívna dávka doxorubicínu > 240 mg/m²) realizovať kontrolné echokardiografické vyšetrenie na posúdenie funkcie ľavej komory (31).

Výskyt sekundárnych malignít u pacientov po onkologickej liečbe lymfómom je pomerne častý. Externá rádioterapia na oblasť hrudníka a/alebo axilly zvyšuje riziko rozvoja karcinómu prsníka 2- až 20-krát v závislosti od podanej dávky. Podľa odporúčaní NCCN je vhodné 8 rokov od skončenia rádioterapie (alebo od dovŕšenia 40. roku života, najskôr však od 25. roku života) začať skríning karcinómu prsníka (mamografia, eventuálne MRI prsníkov raz ročne). Pacienti, ktorým bola aplikovaná externá rádioterapia na oblasť krku, by mali mať každoročne realizované vyšetrenie TSH s cieľom detekcie prípadnej postradiačnej hypotyreózy. Expozícia externej rádioterapii predstavuje aj zvýšené riziko rozvoja

karcinómu thyroidey. Pri obsiahnutí pľúc v ožarovanom poli takisto vzrastá riziko karcinómu pľúc súběžne s aplikovanou dávkou. Mudrie et al. sledovali riziko vzniku karcinómu pľúc a kolorekta ako sekundárnej malignity u pacientov liečených rôznymi chemoterapeutickými režimami. V podskupine pacientov liečených režimom CHOP (cyklofosamid, doxorubicín, vinkristín, prednizón) bolo riziko rozvoja kolorektálneho karcinómu i karcinómu pľúc signifikantne vyššie. Výskyt leukémií sa významne znížil po nahradení režimu MOPP (mechloretoamín, vinkristín, prokarbazín, prednizón) režimom ABVD. Inhibitory topoizomerázy II, ako je napríklad etoposid, ktorý je súčasťou viacerých režimov využívaných v liečbe lymfómom, však významne zvyšujú riziko rozvoja akútnej myeloidnej leukémie (AML) a myelodysplastického syndrómu (MDS).

Otázka infertility je u pacientov po liečbe lymfómu pomerne málo preskúmaná. Externá rádioterapia aplikovaná na inguinálnu alebo pelvickú oblasť môže viesť k významnej expozičii vaječníkov alebo testes. Dávka 2 – 5 Gy na oba vaječníky vedie u 35 % žien k predčasnemu ovariálnemu zlyhaniu (premature ovarian failure, POF), dávka vyššia ako 5 Gy vedie k sterilizácii

99 % pacientok. Pri semenníkoch, ktoré sú mimoriadne citlivé na expozičiu rádiácii, stačí dávka 3 Gy k trvalej azoospermii. Zavedenie modernejších režimov ABVD a (R-)CHOP viedlo k signifikantnému poklesu výskytu infertility ako prejavu neskorej toxicity. Predpokladá sa, že k tomuto poklesu došlo vďaka vynechaniu alebo zníženiu dávky alkylačných liekov. ESMO aj NCCN odporúčajú u mladých pacientov a pacientok s Hodgkinovým lymfómom po chemoterapii sledovať hladiny hormónov testosterónu a estrogénu v pravidelných intervaloch. Podľa NCCN smerníc je vhodné odporučiť pacientom každoročné očkovanie proti chrípke prostredníctvom obvodného lekára. Pacienti po transplantácii kostnej drene ostávajú v dispenzárnej starostlivosti doživotne (29, 30, 32).

Sledovanie u pacientov s tumormi testis

Skorá detekcia a následná liečba relapsu je pri tumoch testis hlavným cieľom sledovania počas prvých 5 rokov. Európske odporúčania jednoznačne neupravujú frekvenciu kontrol. Odporúčania NCCN, naopak, podrobne kategorizujú a stratifikujú pacientov s tumormi testis a adekvátne prispôbujú frekvenciu a rozsah kontrol pri rôznych situáciách. Odporúčania NCCN sú v zjednodušenej forme uvedené v tabuľke č. 9 pre seminómy a v tabuľke č. 10 pre neseminómy (33).

Pacienti s germinatívnymi nádormi testis sú vystavení účinkom chemoterapie a/alebo rádioterapie v mladom veku, pričom ide o kurablebné ochorenie. Neskorá toxicita liečby je preto u týchto pacientov obzvlášť závažná. Títo pacienti môžu nakoniec podľahnúť nie relapsom ochorenia, ale sekundárnym malignitám a kardiovaskulárnym komplikáciám. Ďalšou dlhodobou toxicitou je pľúcna toxicita, neurotoxicita, nefrotoxicita a poruchy fertility. Relatívne riziko sekundárnych malignít je od 1,8 (po chemoterapii) až po 2,9 (pri kombinácii chemoterapie a rádioterapie) (34). Riziko vzniku sekundárnej AML (t-AML) závisí od dávky etoposidu, udáva sa, že po štyroch cykloch štandardnej dávky je toto riziko menej ako 0,2 % (35).

Solidné sekundárne malignity sú zväčša diagnostikované po 10 a viac rokoch. Treba upozorniť, že retrospektívne práce zaoberajúce sa sekundárnymi malignitami po liečbe germinatívnych nádorov, zahŕňali pacientov od štyridsiatych rokov minulého storočia po súčasnosť. V minulosti boli dávky chemoterapie vyššie a takisto aj ožarovacie polia. Predmetom diskusií je potenciálne kancerogénne riziko mnohých CT

vyšetrení v rámci sledovania týchto pacientov. Prežívanie pacientov so sekundárnymi solídnyimi malignitami je podobné ako u pacientov bez predchádzajúceho testikulárneho nádoru. Druhou závažnou neskorou komplikáciou sú kardiovaskulárne ochorenia. Literárne údaje uvádzajú zvýšené riziko úmrtia (2,02) na KVS ochorenia (36).

Mechanizmus nie je jasný, môže ísť aj o priame poškodenie ciev, napríklad cisplatinou. Je popisovaná zvýšená incidencia hypertenzie po chemoterapii a pacienti po liečbe cisplatinou majú vyššie riziko vzniku metabolického syndrómu. Na zvýšenej incidencii metabolického syndrómu sa podieľa aj znížená hladina testosterónu, ktorá sa vyskytuje približne u 15 % pacientov. Takisto, zvýšený výskyt Raynaudovho syndrómu u týchto pacientov sa dáva do súvisu s bleomycínom a aj cisplatinou (37). Ľahké príznaky indukované chladom môžu pretrvávajúť až u polovice pacientov (38).

Ischemická choroba srdca, srdcové zlyhanie a cerebrovaskulárne príhody dosahujú až 18 % incidenciu u prežívajúcich pacientov (39). Preto je dôležité zdôrazniť pacientom zdravý životný štýl, pravidelnú fyzickú aktivitu a KVS skrining raz ročne.

Pľúcna toxicita sa u pacientov vyskytuje jednak po expozícii bleomycínom – táto je udávaná medzi 7 – 21 %, ale aj po expozícii cisplatinou. Je zaujímavé, že v multivariačnej analýze u viac ako tisíc nórskych pacientov boli iba dávka cisplatinu a vek signifikantne asociované s reštrikčnou ventilačnou poruchou (40).

Renálna toxicita po cisplatinu je zväčša reverzibilná, avšak dlhodobé štúdie popisujú trvalé zhoršenie renálnych parametrov vrátane mikroalbuminúrie ako znak vaskulárneho poškodenia (41).

U pacientov s náhle vzniknutou závažnou hypertenziou je nutné myslieť aj na stenózu renálnej artérie, ktoré boli popisované po paraaortálnej rádioterapii. Parestézie ako príznak neuropatie po cisplatinu sa vyskytujú do 30 %, liečba je symptomatická. Symptómy ireverzibilnej ototoxicity po cisplatinu, ktoré pretrvávajú viac ako päť rokov po liečbe, sú popisované u 21 – 24 % pacientov (42).

Všetkým pacientom podstupujúcim liečbu pre germinatívny tumor testis je ponúknutá kryoprezervácia spermíí. Veľká väčšina pacientov (> 80 – 90 %) dosiahne úpravu spermatogenézy po predchádzajúcej chemoterapii alebo rádioterapii. Po retroperitoneálnej disekcii lymfatických uzlín (RPLND) je dôležité zachovanie anterográdnej ejakulácie. Táto je zachovaná

Tabuľka 9. Súhrn odporúčaní na sledovanie pacientov so seminómom testis po primárnej liečbe

	štádium a aplikovaná liečba	roky				
		1	2	3	4	5
fyzikálne vyšetrenie a onkomarkery*	I, sledovanie po OE	à 3 – 6 m	à 6 – 12 m	à 6 – 12 m	ročne	ročne
	I, sledovanie po adjuvantnej liečbe (CHT alebo RAT)	à 6 – 12 m	à 6 – 12 m	ročne	ročne	ročne
	IIA, IIB „non bulky“, po rádioterapii	à 3 m	à 6 m	à 6 m	à 6 m	à 6 m
	„bulky“ IIB a III, po CHT, ak rezid. masa = 0, alebo < 3 cm a sú normálne markery	à 2 m	à 3 m	à 6 m	à 6 m	ročne
CT abdomenu/ pelvis	I, sledovanie po OE	3., 6., 12. m	à 6 – 12 m	à 6 – 12 m	à 12 – 24 m	à 12 – 24 m
	I, sledovanie po adjuvantnej liečbe (CHT alebo RAT)	ročne	ročne	ročne	–	–
	IIA, IIB „non bulky“, po rádioterapii	v 3 m, potom à 6 – 12 m	ročne	ročne	podľa kliniky	
	„bulky“ IIB a III, po CHT, ak rezid. masa = 0, alebo < 3 cm a sú normálne markery	prvýkrát po 3 – 6 m, potom pri klinických príznakoch relapsu (event aj PET/CT)				
RTG/ CT hrudníka **	I, sledovanie po OE	zvážiť CT hrudníka v prípade klinických príznakov relapsu				
	I, sledovanie po adjuvantnej liečbe (CHT alebo RAT)	zvážiť CT hrudníka v prípade klinických príznakov relapsu				
	IIA, IIB „non bulky“, po rádioterapii	à 6 m	à 6 m	–	–	
	„bulky“ IIB a III, po CHT, ak rezid. masa = 0, alebo < 3 cm a sú normálne markery	à 2 m	à 3 m	ročne	ročne	ročne

Vysvetlivky: OE – orchiektómia, CHT – chemoterapia, RAT – rádioterapia

* alfafetoprotein (AFP), ľudský choriový gonadotropín (HCG), laktát-dehydrogenáza (LDH), USG testis pri nejasnom fyzikálnom náleze

** RTG hrudníka môže byť použitý na rutinné sledovanie, CT hrudníka má byť preferované u hrudnej symptomatológie, tiež má byť preferované, ak v čase diagnózy bolo prítomné supradiaphragmatické ložisko ochorenia
Poznámka: pacienti s reziduálnou masou > 3 cm po podaní chemoterapie, ktorá je negatívna v PET-fáze, PET/CT by mali podstúpiť CT brucha a panvy každých 6 mesiacov počas prvého roku a následne raz ročne počas nasledujúcich 5 rokov

u 99 % pacientov pri primárnej RPLND šetriacej nervové plexusy a od 71 % do 89 % pacientov po RPLND, ktorá je vykonaná po prechádzajúcej chemoterapii (43).

Záver

Vzhľadom na závažnosť malígnych ochorení má terciárna preventívna starostlivosť v onkológii mimoriadny význam. Hoci v mnohých prípadoch nie je súčasná medicína schopná predchádzať samotnej recidíve alebo progresii malígneho ochorenia, včasná detekcia recidívy ochorenia, neskorej toxicity liečby či duplexnej malignity a následné začatie liečby môže vo väčšine prípadov významne prispieť k predĺženiu života pacienta a k zvýšeniu kvality jeho života.

Literatúra

1. National Comprehensive Cancer Network, Distress Management Guidelines v 1.2015 Updates [online]. [cited 2015 Jun 15]. Available from: <http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/distress.pdf>.
2. National Comprehensive Cancer Network, Survivorship, v 1.2015 [online]. [cited 2015 Jun 15]. Available from: <http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/survivorship.pdf>.

www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/survivorship.pdf.

3. Rustin GJS. Follow-up with CA125 after primary therapy of advanced ovarian cancer has major implications for treatment outcome and trial performances and should not be routinely performed. *Ann Oncol.* 2011;22(Suppl 8):viii45–48.
4. Khatcheressian JL, Hurley P, Bantug E, et al. Breast Cancer Follow-Up and Management After Primary Treatment: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2013;31(7):961–965.
5. Curtit E, Nerich V, Mansi L, et al. Discordances in Estrogen Receptor Status, Progesterone Receptor Status, and HER2 Status Between Primary Breast Cancer and Metastasis. *The Oncologist.* 2013;18(6):667–674.
6. Arslan C, Sari E, Aksoy S, et al. Variation in hormone receptor and HER-2 status between primary and metastatic breast cancer: review of the literature. *Expert Opin Ther Targets.* 2011;15(1):21–30.
7. Stupp R, Tonn J-C, Brada M, et al. On behalf of the ESMO Guidelines Working Group. High-grade malignant glioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2010;21(Supplement 5):v190–3.
8. Senkus E, Kyriakides S, Penault-Llorca F, et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2013;24(suppl 6):vi7–23.
9. Curigliano G, Cardinale D, Suter T, et al. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2012;23(suppl 7):vii155–66.
10. Cardoso F, Harbeck N, Fallowfield L, et al. Group on behalf of the EGW. Locally recurrent or metastatic breast can-

Tabuľka 10. Súhrn odporúčaní na sledovanie pacientov s ne seminómom testis po primárnej liečbe

štádium a aplikovaná liečba	roky				
	1	2	3	4	5
IA, aktívne sledovanie	à 2 m	à 3 m	à 4 – 6 m	à 6 m	ročne
IB, aktívne sledovanie	à 2 m	à 3 m	à 4 – 6 m	à 6 m	ročne
IB, po 1 – 2 cykloch BEP	à 3 m	à 3 m	à 6 m	à 6 m	ročne
II – III po CHT dosiahnutá CR +/- postCHT RPLND	à 2 m	à 3 m	à 6 m	à 6 m	à 6 m
IIA/B po RPLND a adjuv. CHT	à 6 m	à 6 m	ročne	ročne	ročne
IIA/B po RPLND bez adjuv. CHT	à 2 m	à 3 m	à 4 m	à 6 m	ročne
IA, aktívne sledovanie	à 4 – 6 m	à 6 – 12 m	ročne	–	–
IB, aktívne sledovanie	à 4 m	à 4 – 6 m	à 6 m	ročne	–
IB, po 1 – 2 cykloch BEP	ročne	ročne	–	–	–
II – III po CHT dosiahnutá CR +/- postCHT RPLND***	à 6 m	ročne	–	–	–
IIA/B po RPLND a adjuv. CHT	po RPLND	v prípade klinických príznakov relapsu			
IIA/B po RPLND bez adjuv. CHT	V 3. až 7. m	v prípade klinických príznakov relapsu			
IA, aktívne sledovanie	v 4. m a 12. m	ročne	ročne	ročne	ročne
IB, aktívne sledovanie	à 2 m	à 3 m	à 4 – 6 m	à 6 m	ročne
IB, po 1 – 2 cykloch BEP	à 6 – 12 m	ročne	–	–	–
II – III po CHT dosiahnutá CR +/- postCHT RPLND	à 6 m	à 6 m	ročne	ročne	–
IIA/B po RPLND a adjuv. CHT	à 6 m	ročne	ročne	ročne	ročne
IIA/B po RPLND bez adjuv. CHT	à 2 – 4 m	à 3 – 6 m	ročne	ročne	ročne

Vysvetlivky: OE – orchiektómia, CHT – chemoterapia, RAT – rádioterapia, RPLND – retroperitoneálna lymfadenektómia, CR – kompletná remisia
** alfafetoproteín (AFP), ľudský choriový gonadotropín (HCG), laktát-dehydrogenáza (LDH), USG testis pri nejasnom fyzikálnom náleze*
*** RTG hrudníka môže byť použitý na rutinné sledovanie, CT hrudníka má byť preferované u hrudnej symptomatológie, má byť preferované, ak v čase diagnózy bolo prítomné supradiaphragmatické ložisko ochorenia*
**** u pacientov, ktorým bola vykonaná RPLND a uzliny nie sú postihnuté (pNO, teratóm), je postačujúce realizovať iba raz CT štyri mesiace po operácii*

cer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2012;23(suppl 7):vii11–9.

11. Cardoso F, Costa A, Norton L, et al. ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2). *Ann Oncol.* 2014;mdu385.

12. Zagouri F, Liakou P, Bartsch R, et al. Discrepancies between ESMO and NCCN breast cancer guidelines: An appraisal. *The Breast.* 2015;24(4):513–523.

13. Labianca R, Nordlinger B, Beretta GD, et al. Early colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2013;24(suppl 6):vi64–72.

14. Cutsem EV, Cervantes A, Nordlinger B. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2014;25(suppl 3):iii1–9.

15. National Comprehensive Cancer Network, Colon Cancer Guidelines, v 3.2015 [online]. [cited 2015 Jun 17]. Available from: <http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf>.

16. Primrose JN, Perera R, Gray A, et al. Effect of 3 to 5 years of scheduled cea and ct follow-up to detect recurrence of colorectal cancer: The facts randomized clinical trial. *JAMA.* 2014;311(3):263–270.

17. Grothey A. Oxaliplatin-safety profile: neurotoxicity. *Semin Oncol.* 2003;30(Suppl. 15):5–13.

18. Wong GY, Michalak JC, Sloan JA, et al. A phase III double blinded, placebo controlled, randomized trial of gabapentin in patients with chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A North Central Cancer Treatment Group study. *ASCO Meet Abstr.* 2005;23(16_suppl):8001.

19. Gewandter JS, Mohile SG, Heckler CE, et al. A Phase III Randomized, Placebo-Controlled Study of Topical Amitriptyline and Ketamine for Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy (CIPN): A University of Rochester CCOP Study of 462 Cancer Survivors. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer.* 2014;22(7):1807–1814.

20. Callander N, Markovina S, Eickhoff J, et al. Acetyl-L-carnitine (ALCAR) for the prevention of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma treated with bortezomib, doxorubicin and low-dose dexamethasone: a study from the Wisconsin Oncology Network. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2014;74(4):875–882.

21. Vansteenkiste J, De Ruyscher D, Eberhardt WEE, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2013;24(suppl 6):vi89–98.

22. Vansteenkiste J, Crino L, Dooms C, et al. 2nd ESMO Consensus Conference on Lung Cancer: early-stage non-small-cell lung cancer consensus on diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2014;25(8):1462–474.

23. Eberhardt WEE, De Ruyscher D, Weder W, et al. 2nd ESMO Consensus Conference in Lung Cancer: locally advanced stage III non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* [online]. 2015 Apr 20 [cited 2015 Jun 22]; Available from: <<http://annonc.oxfordjournals.org/cgi/doi/10.1093/annonc/mdv187>>.

24. Reck M, Popat S, Reinmuth N, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2014;25(suppl 3):iii27–39.

25. Fruh M, De Ruyscher D, Popat S, et al. Small-cell lung cancer (SCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2013;24(suppl 6):vi99–105.

26. Sherrod AM, Brufsky A, Puhalla S. A Case of Late-Onset Gemcitabine Lung Toxicity. *Clin Med Insights Oncol.* 2011;5:171–176.

27. Tilly H, Vitolo U, Walewski J, et al. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2012;23(suppl 7):vii78–82.

28. Ghielmini M, Vitolo U, Kimby E, et al. ESMO Guidelines consensus conference on malignant lymphoma 2011 part 1: diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), follicular lymphoma (FL) and chronic lymphocytic leukemia (CLL). *Ann Oncol.* 2013;24(3):561–576.

29. Eichenauer DA, Engert A, André M, et al. Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2014;25(suppl 3):iii70–5.

30. Hodgson D. Long-term Toxicity of Chemotherapy and Radiotherapy in Lymphoma Survivors: Optimizing Treatment for Individual Patients. *Clin Adv Hematol Oncol.* 2015;13(2):103–112.

31. Curigliano G, Cardinale D, Suter T, et al. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2012;23(suppl 7):vii155–66.

32. National Comprehensive Cancer Network, Hodgkin Lymphoma Guidelines, v 2.2015 [online]. [cited 2015 Jun 24]. Available from: <http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hodgkins.pdf>.

33. National Comprehensive Cancer Network, Testicular Cancer Guidelines, v 2.2015 [online]. [cited 2015 Jun 19]. Available from: <http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/testicular.pdf>.

34. Travis LB, Fosså SD, Schonfeld SJ, et al. Second cancers among 40,576 testicular cancer patients: focus on long-term survivors. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97(18):1354–1365.

35. Howard R, Gilbert E, Lynch CF, et al. Risk of Leukemia Among Survivors of Testicular Cancer: A Population-based Study of 42,722 Patients. *Ann Epidemiol.* 2008;18(5):416–421.

36. Zagars GK, Ballo MT, Lee AK, et al. Mortality After Cure of Testicular Seminoma. *J Clin Oncol.* 2004;22(4):640–647.

37. Haugnes HS, Bosl GJ, Boer H, et al. Long-term and late effects of germ cell testicular cancer treatment and implications for follow-up. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2012;30(30):3752–3763.

38. Soble AR. Chronic bleomycin-associated Raynaud's phenomenon. *Cancer Treat Rep.* 1978;62(4):570.

39. Pliarchopoulou K, Pectasides D. Late complications of chemotherapy in testicular cancer. *Cancer Treat Rev.* 2010;36(3):262–267.

40. Haugnes HS, Aass N, Fosså SD, et al. Pulmonary Function in Long-Term Survivors of Testicular Cancer. *J Clin Oncol.* 2009;27(17):2779–2786.

41. Nuver J, Smit AJ, Sleijfer DT, et al. Microalbuminuria, decreased fibrinolysis, and inflammation as early signs of atherosclerosis in long-term survivors of disseminated testicular cancer. *Eur J Cancer.* 2004;40(5):701–706.

42. Brydøy M, Oldenburg J, Klepp O, et al. Observational Study of Prevalence of Long-term Raynaud-Like Phenomena and Neurological Side Effects in Testicular Cancer Survivors. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 2009;101(24):1682–1695.

43. Subramanian VS, Nguyen CT, Stephenson AJ, et al. Complications of open primary and post-chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection for testicular cancer. *Urol Oncol Semin Orig Invest.* 2010;28(5):504–509.

MUDr. Filip Kohútek
 Fakultná nemocnica Trenčín,
 Onkologické oddelenie
 Legionárska 28, 911 01Trenčín
 filip.kohutek@gmail.com

