

Neonkologické pozdní následky terapie germinálních nádorů varlat

MUDr. Tomáš Büchler, Ph.D., MUDr. Jana Grimová, MUDr. Pavla Umhřová,
MUDr. Lucie Žitňanská, prof. MUDr. Jitka Abrahámová, DrSc.

Onkologická klinika 1. LF UK a Thomayerovy nemocnice, Praha

Testikulární germinální nádory (TGN) patří k malignitám s nejlepší prognózou. Terapie TGN ovšem vede ke zvýšenému riziku dlouhodobých zdravotních komplikací, jako je neurotoxicita, kardiotoxicita, endokrinopatie a problémy s fertilitou. Cílené vyhledávání a včasná léčba těchto komplikací může snížit morbiditu a mortalitu v této populaci.

Klíčová slova: testikulární nádory, pozdní následky, neurotoxicita, kardiotoxicita, fertilita.

Noncancer late sequelae treatment for testicular germ cell tumours

The cure rate of testicular germ cell tumours is among the highest of all malignancies. However, therapy for TGN leads to an increased risk of various long-term complications including neurotoxicity, cardiotoxicity, endocrine disturbances, and fertility problems. Awareness, screening and timely therapy for these complications can decrease morbidity and mortality in this population.

Key words: testicular tumours, late sequelae, neurotoxicity, cardiotoxicity, fertility.

Urol. praxi, 2012; 13(4): 163–166

Úvod

V současnosti se daří vyléčit 85–95 % pacientů s testikulárními germinálními nádory (1). Oproti běžné populaci mají pacienti s testikulárním germinálním nádorem (TGN) v anamnéze významně vyšší riziko celé řady onkologických i neonkologických onemocnění (tabulka 1). Jejich příčinou je zejména chemoterapie a radioterapie TGN. Na dlouhodobé neonkologické toxicitě se podílí také chirurgická léčba a na pozdních nádorových komplikacích v menší míře také opakovaná expozice diagnostické radiace u těchto mladých pacientů. Cílem naší práce je poskytnout přehled nejčastějších a nejzávažnějších dlouhodobých nenádorových komplikací, s nimiž se setkáváme u nemocných po léčbě TGN.

Kardiovaskulární pozdní následky terapie

U dlouhodobě přežívajících pacientů léčených pro testikulární germinální nádory adjuvantní chemoterapií bylo v dlouhodobém sledování pozorováno zvýšené riziko kardiovaskulárních příhod. Zejména pacienti léčení chemoterapeutickými režimy na bázi cisplatiny jsou ohroženi zvýšeným rizikem hypertenze, hyperlipidémie, obezity a metabolického syndromu a jejich důsledky v podobě infarktu myokardu (IM) či cévních mozkových příhod (2–7).

Riziko kardiovaskulárních komplikací je nejvyšší u těch nemocných, kteří byli diagnostikováni a léčeni před 35. rokem života (8). Zvýšené riziko kardiovaskulárních příhod se prokázalo po chemoterapii, radioterapii a zejména chemoradioterapii. U dlouhodobě přežívajících pacientů

bylo pozorováno dvojnásobné nebo vyšší riziko výskytu kardiovaskulárních chorob, které však nebylo způsobeno pouze vyšším výskytem kardiovaskulárních rizikových faktorů (9, 10). Z toho lze usoudit, že chemoterapie a radioterapie mají přímou vaskulární toxicitu a jsou nezávislými rizikovými faktory pro kardiovaskulární komplikace.

V nedávno publikované velké studii Haughness, et al. prokázali, že relativní riziko

aterosklerotických komplikací dosahuje hodnoty 2,3 pro infradiafragmatickou radioterapii, 2,6 pro chemoterapii a 4,8 pro chemoterapii a radioterapii ve srovnání s chirurgickou léčbou samotnou. Pacienti po léčbě chemoterapií BEP měli 3,1 krát vyšší riziko infarktu myokardu (IM) ve srovnání s kontrolní populací (10).

V další studii pacientů léčených chemoterapií s cisplatinou před rokem 1987, kteří byli

Tabulka 1. Přehled nejčastějších nenádorových pozdních komplikací léčby testikulárních germinálních nádorů

Systém	Klinický obraz	Etiopatogeneze
Kardiovaskulární	aterosklerotické komplikace	- poškození endotelu chemoterapií, hlavně na bázi platiny - ovlivnění lipidového metabolismu chemoterapií (přesný mechanismus není znám) - poškození endotelu radioterapií
	Reynaudův fenomén	poškození periferních autonomních nervů chemoterapií s platinou a/nebo bleomycinem
Endokrinní	primární hypogonadismus	kombinace unilaterální orchiektomie a vlivu chemoterapie a radioterapie na Leydigovy buňky
	infertilita nebo subfertilita	poškození germinálního epitelu radioterapií a chemoterapií
Respirační	plicní fibróza	- zmnožení plicního intersticia vlivem chemoterapie s bleomycinem (patogeneze není přesně známá) - radioterapie na mediastinum
Uropoetický	chronická renální insuficience	- obstrukce močových cest při retroperitoneální lymfadenopatii - přímá nefrotoxicita chemoterapie (cisplatina, ifosfamid) a radioterapie - stenóza renální arterie po radioterapii paraaortálních lymfatických uzlin - nefrotoxicita podpůrných léků během terapie TGN (diuretik, antibiotik)
Nervový	periferní neuropatie	přímá neurotoxicita platinové chemoterapie
	deprese	stres z diagnózy a léčby, možný je i přímý toxický vliv chemoterapie na CNS
	poruchy ejakulace	poškození autonomních nervových pletení při retroperitoneální operaci

v remisi nejméně 10 let, byla zjištěna 7 krát vyšší mortalita na onemocnění koronárních tepen ve srovnání s běžnou mužskou populací (11).

Ozáření mediastina, které se ovšem podle současných protokolů již rutinně nepoužívá, je spojeno s 3–7násobným zvýšením rizika IM ve srovnání s pacienty léčenými chirurgicky (12).

Mechanismem zvýšení kardiovaskulárního rizika u pacientů léčených chemoterapií by mohlo být poškození endotelu chemoterapií a radioterapií. U pacientů po léčbě TGN byla zaznamenána zvýšená hladina adhezní molekuly sICAM, von Willebrandova faktoru nebo ztlustění intimomediální dvojvrstvy karotických arterií, což jsou objektivní a kvantifikovatelné známky endotelální dysfunkce s prognostickým významem pro vývoj kardiovaskulárních komplikací (13, 14).

Další příčinou kardiovaskulární morbidity a mortality pacientů po léčbě TGN je vysoký výskyt konvenčních rizikových faktorů jako jsou hypertenze, obezita, dyslipidémie a kouření, v této populaci.

Chemoterapií léčení pacienti měli v průběhu dalšího sledování vyšší pravděpodobnost hypertenze v porovnání se skupinou léčenou chirurgicky a toto riziko bylo nejvyšší u pacientů léčených cisplatinou v kumulativní dávce vyšší než 850 mg. U této skupiny pacientů se vyskytoval také signifikantně vyšší nárůst BMI v 10letém průběhu a vyšší prevalence obezity než u skupiny pacientů léčených chirurgicky. Vyléčení pacienti 5–20 let po chemoterapii obsahující cisplatinu měli signifikantně vyšší hodnoty krevního tlaku, vyšší prevalenci arteriální hypertenze a excesivní váhový přírůstek ve srovnání s pacienty léčenými jinými modalitami a ve srovnání se zdravou kontrolní skupinou. Největší meziroční nárůst BMI pak vykazují pacienti léčení chemoterapií i chirurgicky (15–18). Recentní kuřáctví u nemocných s TGN bylo asociováno s 2,6násobným zvýšením rizika IM (12).

Renální komplikace

Renální komplikace jsou poměrně častým důsledkem chemoterapie a radioterapie TGN.

Poškození ledvin při chemoterapii TGN je způsobeno přímým účinkem cytostatik, zejména cisplatinu, na ledviny nebo raritně jako důsledek hyperurikémie vyvolané cytostatickou léčbou. Použití jiných nefrotoických látek během chemoterapie (např. silných diuretik nebo aminoglykosidových antibiotik) může způsobit exacerbaci glomerulární nebo tubulární dysfunkce. Patologickým substrátem cisplatinové nefropatie je zpravidla v akutní fázi defekt proximálních tubulů a nekróza distálních tubulů, v chronické

renální atrofie (19). Snížení glomerulární filtrace po platinové chemoterapii bývá ve většině případů subklinické a její restituce pomalá.

Ledviny jsou kritickým orgánem při radioterapii na oblast retroperitoneálních lymfatických uzlin. Radioterapie poškozuje ledviny přímo a také nepřímo (vyvoláním vaskulárních změn) (20, 21).

Různou míru renálního poškození lze prokázat u 8 % pacientů léčených radioterapií a u 14 % pacientů po léčbě cytostatiky. Hlavním faktorem zvyšujícím riziko ve skupině ozařovaných pacientů je věk, zejména věk vyšší než 40 let. U nemocných léčených chemoterapií má rozhodující vliv kumulativní dávka cisplatinu. Nejvyšší riziko pro funkce ledvin pak mají pacienti léčení chemoterapeutiky v kombinaci s radioterapií (22, 23).

Za zmínku stojí vysoké riziko pozdní nefrotoxicity u nemocných s hydronefrózou v době zahájení chemoterapie. Pokud byli tito pacienti léčení cisplatinou, častým následkem bylo závažné zhoršení renálních funkcí. Při léčbě poněkud méně nefrotoickou karboplatinou k tomuto zhoršení renálních funkcí sice nedocházelo, ale ta není považována za rovnocennou s cisplatinou stran celkových léčebných výsledků (24). Na našem pracovišti je proto zásadní podmínkou podání chemoterapie vyřešení obstrukce močových cest, například zavedením stentu nebo nefrostomickou drenáží.

Renální insuficience významně limituje kvalitu života vyléčených pacientů a může mít za následek chronické poškození dalších orgánů. Ke zvýšení incidence koronárních příhod dochází i u osob s minimální, jinak asymptomatickou renální nedostatečností (25, 26). Z klinického hlediska je významné zjištění, že u pacientů s hypertenzí a chronickou renální insuficiencí lze snížit pravděpodobnost závažných koronárních příhod a celkovou mortalitu podáváním anopyrinu (27). To by mohlo být jednou z mála intervenčních strategií pro snížení dlouhodobé mortality pacientů po chemoterapii či radioterapii.

Plicní toxicita

Ve velké mezinárodní registrované studii publikované mezinárodní skupinou zabývající se pozdními následky terapie TGN se zjistil vyšší výskyt plicních nenádorových komplikací u pacientů léčených chemoterapií (8).

Pneumotoxické účinky chemoterapie TGN bývají jen zřídka letální, absolutní počet úmrtí je malý, i když mohou výrazně snížit kvalitu života a invalidizovat jedince.

Radiologické známky pneumonitidy lze najít přibližně u 7 % pacientů léčených bleomycinem v celkové kumulativní dávce překračující 300 mg, Asi u jedné třetiny z nich se objeví symptomy

respirační insuficience a z nich jedna třetina na plicní komplikace umírá. Hlavní příčinou mortality je plicní fibróza. Faktory, které zvyšují riziko plicních komplikací, jsou kuřáctví, vyšší věk, vyšší kumulativní dávka bleomycinu a současná či předchozí radioterapie hrudníku (28, 29). Funkční vyšetření plic prokáže restriktivní plicní poruchu, sníženou plicní kapacitu a sníženou difúzní kapacitu plic. I subklinická fibróza může celoživotně zvýšit riziko závažných atypických plicních infekcí – byl popsán například případ fatální pozdní pneumocystové pneumonitidy nasedající na fibrózu vyvolanou bleomycinem (30).

Metabolické a endokrinní změny

Metabolické komplikace jsou poměrně častým pozdním následkem léčby nádorového onemocnění. Některé z nich již byly popsány výše v části pojednávající o kardiovaskulární toxicitě. Nejdůležitějším rizikovým faktorem, který predikuje metabolickou toxicitu, je kumulativní dávka platinových derivátů, které bylo dosaženo při léčbě (18). Zvýšené hladiny celkového cholesterolu se vyskytují u 82 % nemocných a vyšší hodnoty triglyceridů u 44 % z nich, většinou pak u pacientů s nadváhou (31).

Zvýšené hodnoty folikuly stimulujícího hormonu (FSH) a luteinizačního hormonu (LH) souvisejí s nižšími hladinami testosteronu a patří mezi nejčastěji zastoupené endokrinní abnormality. Můžeme se s nimi setkat u 68–75 % pacientů (18, 31). Insuficience Leydigových buněk bývá zaznamenána přibližně u jedné třetiny nemocných (18), ale mnohem vyšší procento nemocných po unilaterální orchiektomii a případně další léčbě má hladiny testosteronu na dolním limitu normy nebo těsně pod ním. I tento velmi mírný stupeň hypogonadizmu v dlouhodobé perspektivě může způsobit komplikace, jako jsou akcelerovaná osteoporóza, snížení svalové hmoty na úkor tuku a deprese. K zabránění těmto komplikacím je některými autory doporučován aktivní skrínig gonadální dysfunkce (32).

Hypomagnezémii a hypofosfatémii nalézáme u přibližně 20 % pacientů po chemoterapii, ale jejich klinický význam není jistý (18).

Sexuální dysfunkce a fertilita

Sexuální dysfunkce a infertilita patří k nejčastějším pozdním následkům léčby TGN a v různé míře se s ní můžeme v dlouhodobém sledování setkat u 20–50 % nemocných, včetně pacientů léčených jen unilaterální orchiektomií (32–34). Je zajímavé, že Arai a spolupracovníci zjistili, že riziko sexuálních dysfunkcí se výrazněji nelišilo mezi pacienty, kteří byli po orchiektomii jen sledováni, a nemocnými,

kteří dostávali další léčbu. Rozdíl zaznamenali jen ve výskytu poruch ejakulace, což je typická komplikace disekce retroperitoneálních lymfatických uzlin (RPLND) (34, 35).

Procento pacientů se sexuální dysfunkcí po léčbě TGN závisí na použité léčebné strategii, přičemž rizikové je zejména provedení RPLND, a také na věku, v němž byli pacienti na sexuální život dotazováni (většinou 35–40 let). Z těchto důvodů se incidence sexuálních dysfunkcí ve studiích poměrně výrazně liší. Nejčastěji se uvádí snížené libido (7,1–19,6%), erektilní dysfunkce (10–11,5%), anorgazmie (10–20%), poruchy ejakulace (30–44%), snížená sexuální aktivita (9–24%) a snížená spokojenost se sexuálním životem (5–19%) (36, 37). V německé studii zkoumající výskyt sexuálních dysfunkcí u pacientů po léčbě TGN kvalita sexuálního života a hlavně infertilita pacientů výrazně korelovala s jejich celkovou kvalitou života (37).

Poruchy plodnosti vznikají v důsledku samotného nádoru, anatomických změn, primární nebo sekundární hormonální nedostatečnosti, nejčastější příčinou je však onkologická léčba. U více než 40 % pacientů s TGN bývá spermatogeneze kvantitativně a kvalitativně poškozená ještě před začátkem léčby (38). Zvýšená hladina FSH před léčbou korelovala s poruchou regenerace spermatogeneze (35).

Existují jisté rozdíly mezi pacienty léčenými chemoterapií a radioterapií. Nadir spermatogeneze nastává asi 3 měsíce po ukončení chemoterapie a asi 6 měsíců po radioterapii.

Celková dávka radiace větší než 1,2 Gy je spojena s nižší pravděpodobností spontánní úpravy spermatogeneze (39, 40). Naproti tomu Leydigovy buňky zpravidla tolerují dávky až do 20 Gy (41). V jedné studii bylo zaznamenáno, že radioterapie má větší negativní vliv na plodnost ve srovnání s chemoterapií (mimo chemoterapie vysokodávkované (42)), ale jiní autoři tento rozdíl nepotvrdili (43). Při léčbě platinovou chemoterapií dochází u většiny nemocných k dočasné azoospermii, která je však zpravidla reverzibilní (5 % po 2 letech, 80 % po 5 letech) (35, 40).

Relativní riziko infertility je nejvyšší v podskupině nemocných, kteří jsou léčeni multimodální léčbou s chemoterapií a retroperitoneální lymfadenektomií (33).

Provedení retroperitoneálního chirurgického zákroku je spojeno s rizikem retrogradní ejakulace či anejakulace vinou narušení sympatických vláken hypogastrického plexu, i když modernější nervové pleteně šetřící zákroky toto riziko snižují. Matos a spolupracovníci publikovali, že plodnost zůstává zachována jen u 37 % pacientů po RPLND bez šetření nervových pletení, 62 %

pacientů s nervy šetřící RPLND a 77 % pacientů bez RPLND ($p < 0,0001$) (44). Objem ejakulátu se nicméně snižuje i u nemocných s antegrádní ejakulací po nervy šetřící RPLND zachována (45).

Šance na otčovství po úspěšné léčbě testikulárního nádoru bez použití kryoprezervace spermatu byla podle výsledků velké retrospektivní skandinávské studie celkově 71 %, přičemž 22 % párů použilo některou z metod asistované reprodukce (43). U nemocných po vysokodávkované chemoterapii byla ovšem plodnost výrazně nižší než u pacientů, kteří po unilaterální orchiektomii další léčbu nepotřebovali (48 % versus 92 %, $p < 0,001$) (43). Zvýšené riziko kongenitálních abnormalit nebylo v žádné studii zjištěno (33, 46)

Neurologické a senzorické pozdní komplikace léčby TGN

Nejčastějšími neurologickými pozdními komplikacemi po léčbě TGN jsou poruchy sexuálních funkcí (viz výše) a periferní polyneuropatie. Diskutovanou otázkou je riziko kognitivní dysfunkce po chemoterapii.

Neurotoxická, zejména senzorická periferní neuropatie, je při terapii běžná a většinou vymizí nebo se zásadně zlepší po ukončení léčby. Ovšem u 20–60 % pacientů mohou parestzie přetrvávat. Z dlouhodobých sledování byla zjištěna periferní neuropatie a Raynaudův fenomén asi u pětiny pacientů, u desetiny výraznější příznaky (18). Při léčbě cisplatinou dochází k apoptóze neuronů zadních míšních kořenů (47). Neuropatie je charakterizována selektivní ztrátou citlivosti končetin. V multivariátní analýze zabývající se periferní neuropatií byly nejdůležitějšími faktory dávky cisplatinu či karboplatiny a věk v době léčby, pro Reynaudův syndrom pak kumulativní dávka bleomycinu (48).

Bylo vyzkoušeno několik druhů látek na zmírnění toxických vlivů cisplatinu: tioly síry, neurotrofické faktory a scavengery volných kyslíkových radikálů, například vitamin E (49, 50). Žádný z těchto léků se neosvědčil natolik, aby bylo možné doporučit jeho rutinní užívání.

Studie zaměřené na výskyt kognitivní dysfunkce u pacientů s TGN nepřinesly jednoznačné výsledky. Podle studie autorů Schagen, et al. je riziko kognitivní dysfunkce zvýšené u pacientů léčených chemoterapií oproti pacientům léčeným jen chirurgicky ($p = 0,038$, OR = 4,6, CI = 1,1–19,7) (51). I pacienti v jiných sledovaných podskupinách (tj. nemocní léčení radioterapií nebo jen chirurgicky) si často stěžovali na kognitivní potíže, ale testování prokázalo, že jejich potíže jsou způsobeny emočními poruchami a chronickou únavou (51). Další studie ovšem nepotvrdila dlouhodobý

vliv chemoterapie na kognici (52). Zajímavá je recentní studie, v níž dosahoval výskyt kognitivní dysfunkce až 46 % u pacientů po orchiektomii, ale ještě před adjuvantní chemoterapií. Testování neprokázalo, že by tyto poruchy souvisely s anxiétou nebo depresí (53), je ovšem otázkou, zda lze tyto vlivy takto brzy po sdělení diagnózy zhoubného onemocnění spolehlivě eliminovat.

Typickým následkem platinové chemoterapie je bilaterální ztráta sluchu, kterou audiometrickým vyšetřením zjišťujeme až u poloviny pacientů po léčbě TGN, zpravidla v rozmezí 4–8 kHz (54). Hypakuzie po léčbě je ireverzibilní a souvisí s věkem a kumulativními dávkami cisplatinu a vinkristinu (48).

Psychické pozdní komplikace léčby TGN

Přibližně 80 % pacientů s TGN 3–7 let od ukončení terapie pracovalo na plný úvazek. 30–50 % z nich uvádělo jisté zdravotní problémy, které však výrazněji neovlivňovaly jejich běžné aktivity (55). Studie nicméně ukazují, že mnoho z pacientů, kteří přežili TGN, nedodrжуje zásady zdravého životního stylu. Problémem je hlavně kouření a také nadměrná spotřeba alkoholu (56). V jedné německé studii se až 84 % pacientů-kuřáků snažilo po diagnóze TGN kouření zanechat, ale drtivá většina z nich ve svém úsilí nebyla důsledná (57). V populaci pacientů po léčbě TGN je významně vyšší procento výskytu deprese (17 % versus 11 % v kontrolní populaci mužů 19–44 let) (58). Riziko sebevraždy nicméně zvýšené není (8).

Závěr

Ke konci roku 2008 žilo v České republice 7 493 mužů s diagnózou TGN nebo s TGN v anamnéze (146 na 100 tisíc mužů) (59). Neonkologické komplikace se významnou mírou podílejí na morbiditě a mortalitě pacientů s vyléčeným TGN. V rámci dlouhodobé dispenzarizace těchto nemocných urology, onkology či praktickými lékaři se této problematice v současnosti nevěnuje dostatečná pozornost. Aktivní přístup k vyhledávání a léčbě dlouhodobých komplikací a úpravě životního stylu by mohlo výrazně snížit dlouhodobou morbiditu a mortalitu v této populaci.

S podporou grantu IGA NS 10420–3/2009 Ministerstva zdravotnictví České republiky.

Literatura

1. Abrahámová J, Povýšil C, Dušek L, a kolektiv. Nádory varlat. Grada, Praha 2008.
2. Meinardi MT, Gietema J, Van der Graaf WT, et al. Cardiovascular morbidity in long-term survivors of metastatic testicular cancer. *J Clin Oncol*. 2000; 18: 1725–1732.
3. Nuver J, Smit AJ, Wolffenbuttel BH, et al. The metabolic syndrome and disturbances in hormone levels in long-

term survivors of disseminated testicular cancer. *J Clin Oncol.* 2005; 23: 3718–3725.

4. Nord C, Fossa SD, Egeland T. Excessive annual BMI increase after chemotherapy among young survivors of testicular cancer. *Br J Cancer.* 2003; 88: 36–41.

5. 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: 4980–4990.

6. Huddart RA, Norman M, Shahidi M, et al. Cardiovascular disease as a long-term complication of treatment for testicular cancer. *J Clin Oncol.* 2003; 21: 1513–1523.

7. 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: 467–475.

8. Fosså SD, Gilbert E, Dores GM, et al. Noncancer causes of death in survivors of testicular cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2007 Apr 4; 99(7): 533–544.

9. Huddart RA, Norman A, Shahidi M, Horwich A, Coward D, Nicholls J, Dearnaley DP. Cardiovascular disease as a long-term complication of treatment for testicular cancer. *J Clin Oncol.* 2003 Apr 15; 21(8): 1513–1523.

10. Haignes HS, Wethal T, Aass N, et al. Cardiovascular risk factors and morbidity in long-term survivors of testicular cancer: a 20-year follow-up study. *J Clin Oncol.* 2010 Oct 20; 28(30): 4649–4657.

11. Meinardi MT, Gietema JA, van der Graaf WT, et al. Cardiovascular morbidity in long-term survivors of metastatic testicular cancer. *J Clin Oncol.* 2000 Apr; 18(8): 1725–1732.

12. 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 Jan 20; 24(3): 467–475.

13. Vaughn DJ, Palmer SC, Carver JR, Jacobs LA, Mohler ER. Cardiovascular risk in long-term survivors of testicular cancer. *Cancer.* 2008 May 1; 112(9): 1949–1953.

14. Nuver J, Smit AJ, van der Meer J, et al. Acute chemotherapy-induced cardiovascular changes in patients with testicular cancer. *J Clin Oncol.* 2005 Dec 20; 23(36): 9130–9137.

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 Aug 1; 23(22): 4980–4990.

16. Nord C, Fosså SD, Egeland T. Excessive annual BMI increase after chemotherapy among young survivors of testicular cancer. *Br J Cancer.* 2003 Jan 13; 88(1): 36–41.

17. van den Belt-Dusebout AW, de Wit R, Gietema JA, et al. Treatment-specific risks of second malignancies and cardiovascular disease in 5-year survivors of testicular cancer. *J Clin Oncol.* 2007 Oct 1; 25(28): 4370.

18. Bokemeyer C, Berger CC, Kuczyk MA, Schmoll HJ. Evaluation of long-term toxicity after chemotherapy for testicular cancer. *J Clin Oncol.* 1996 Nov; 14(11): 2923–2932.

19. Tanaka H, Ishikawa E, Teshima S, et al. Histopathological study of human cisplatin nephropathy. *Toxicol Pathol.* 1986; 14(2): 247–257.

20. Verheij M, Dewit LG, Valdes Olmos RA, et al. Evidence for a renovascular component in hypertensive patients with late radiation nephropathy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1994; 30(3): 677–683.

21. Mulla MG, Ananthkrishnan G, Mirza MS, et al. Renal artery stenosis after radiotherapy for stage I seminoma, a case report. *Clin Oncol.* 2007; 19(3): 209–211.

22. Aass N, Fosså SD, Aas M, Lindegaard MW. Renal function related to different treatment modalities for malignant germ cell tumours. *Br J Cancer.* 1990 Nov; 62(5): 842–846.

23. Fosså SD, Aass N, Winderen M, Börner OP, Olsen DR. Long-term renal function after treatment for malignant germ-cell tumours. *Ann Oncol.* 2002 Feb; 13(2): 222–228.

24. Barton C, Duchesne G, Williams M, Fisher C, Horwich A. The impact of hydronephrosis on renal function in patients treated with cisplatin-based chemotherapy for metastatic nonseminomatous germ cell tumors. *Cancer.* 1988 Oct 1; 62(7): 1439–1443.

25. Astor BC, Hallan SJ, Miller ER III, et al. Glomerular filtration rate, albuminuria, and risk of cardiovascular and all-cause mortality in the US population. *Am J Epidemiol.* 2008; 167(10): 1226–1234.

26. Di Angelantonio E, Chowdhury R, Sarwar N, Aspelund T, Danesh J, Gudnason V. Chronic kidney disease and risk of major cardiovascular disease and non-vascular mortality: prospective population based cohort study. *BMJ.* 2010 Sep 30; 341: 4986.

27. Jardine MJ, Ninomiya T, Perkovic V, Cass A, Turnbull F, Gallagher MP, Zoungas S, Lammers Heerspink HJ, Chalmers J, Zanchetti A. Aspirin is beneficial in hypertensive patients with chronic kidney disease: a post-hoc subgroup analysis of a randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol.* 2010 Sep 14; 56(12): 956–965.

28. Hansen SW. Late-effects after treatment for germ-cell cancer with cisplatin, vinblastine, and bleomycin. *Dan Med Bull.* 1992 Oct; 39(5): 391–399.

29. O'Sullivan JM, Huddart RA, Norman AR, et al. Predicting the risk of bleomycin lung toxicity in patients with germ-cell tumours. *Ann Oncol.* 2003 Jan; 14(1): 91–96.

30. Bredenfeld H, Franklin J, Nogova L, et al. Severe pulmonary toxicity in patients with advanced-stage Hodgkin's disease treated with a modified bleomycin, doxorubicin, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, prednisone, and gemcitabine (BEACOPP) regimen is probably related to the combination of gemcitabine and bleomycin: a report of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol.* 2004 Jun 15; 22(12): 2424–2429.

31. Strumberg D, Brügge S, Korn MW, et al. Evaluation of long-term toxicity in patients after cisplatin-based chemotherapy for non-seminomatous testicular cancer. *Ann Oncol.* 2002 Feb; 13(2): 229–236.

32. Huddart RA, Norman A, Moynihan C, Horwich A, Parker C, Nicholls E, Dearnaley DP. Fertility, gonadal and sexual function in survivors of testicular cancer. *Br J Cancer.* 2005 Jul 25; 93(2): 200–207.

33. Hartmann JT, Albrecht C, Schmoll HJ, Kuczyk MA, Kollmannsberger C, Bokemeyer C. Long-term effects on sexual function and fertility after treatment of testicular cancer. *Br J Cancer.* 1999 May; 80(5–6): 801–807.

34. Arai Y, Kawakita M, Okada Y, Yoshida O. Sexuality and fertility in long-term survivors of testicular cancer. *J Clin Oncol.* 1997 Apr; 15(4): 1444–1448.

35. Fosså SD, Theodorsen L, Norman N, Aabyholm T. Recovery of impaired pretreatment spermatogenesis in testicular cancer. *Fertil Steril.* 1990 Sep; 54(3): 493–496.

36. Jonker-Pool G, Van de Wiel H, Hoekstra H, Sleijfer D, Van-Driel M, Van-Basten J, Kooops H. Sexual functioning after treatment for testicular cancer – review and meta-analysis of 36 empirical studies between 1975–2000. *Arch Sexual Behav.* 2001; 30(1): 55–74.

37. Fegg MJ, Gerl A, Vollmer TC, Gruber U, Jost C, Meiler S, Hiddemann W. Subjective quality of life and sexual functioning after germ-cell tumour therapy. *Br J Cancer.* 2003 Dec 15; 89(12): 2202–2206.

38. Fosså SD, Silde J, Theodorsen L, Pettersen EO. Pre-treatment DNA ploidy of sperm cells as a predictive parameter of post-treatment spermatogenesis in patients with testicular cancer. *Br J Urol.* 1994 Sep; 74(3): 359–365.

39. Gandini L, Sgrò P, Lombardo F, Paoli D, Culasso F, Toselli L, Tsamatropoulos P, Lenzi A. Effect of chemo- or radiotherapy on sperm parameters of testicular cancer patients. *Hum Reprod.* 2006 Nov; 21(11): 2882–2889.

40. Howell SJ, Shalet SM. Spermatogenesis after cancer treatment: damage and recovery. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2005; (34): 12–17.

41. Howell SJ, Shalet SM. Effect of cancer therapy on pituitary-testicular axis. *Int J Androl.* 2002 Oct; 25(5): 269–276.

42. Huyghe E, Matsuda T, Daudin M, Chevreau C, Bachaud JM, Plante P, Bujan L, Thonneau P. Fertility after testicular cancer treatments: results of a large multicenter study. *Cancer.* 2004 Feb 15; 100(4): 732–737.

43. Brydøy M, Fosså SD, Klepp O, Bremnes RM, Wist EA, Wentzel-Larsen T, Dahl O. Paternity following treatment for testicular cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2005 Nov 2; 97(21): 1580–1588.

44. Matos E, Skrbinc B, Zakotnik B. Fertility in patients treated for testicular cancer. *J Cancer Surviv.* 2010 Sep; 4(3): 274–278.

45. Jacobsen KD, Ous S, Waehre H, Trasti H, Stenwig AE, Lien HH, Aass N, Fosså SD. Ejaculation in testicular cancer patients after post-chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection. *Br J Cancer.* 1999 Apr; 80(1–2): 249–255.

46. Fosså SD, Almaas B, Jetne V, Bjerkedal T. Paternity after irradiation for testicular cancer. *Acta Radiol Oncol.* 1986 Jan-Feb; 25(1): 33–36.

47. Ta LE, Espeset L, Podratz J, Windebank AJ. Neurotoxicity of oxaliplatin and cisplatin for dorsal root ganglion neurons correlates with platinum-DNA binding. *Neurotoxicology.* 2006 Dec; 27(6): 992–1002.

48. Glendenning JL, Barbachano Y, Norman AR, et al. Long-term neurologic and peripheral vascular toxicity after chemotherapy treatment of testicular cancer. *Cancer.* 2010 May 15; 116(10): 2322–2331.

49. Alberts DS, Noel JK. Cisplatin-associated neurotoxicity: can it be prevented? *Anticancer Drugs.* 1995 Jun; 6(3): 369–383.

50. Argyriou AA, Chroni E, Koutas A, et al. Vitamin E for prophylaxis against chemotherapy-induced neuropathy: a randomized controlled trial. *Neurology.* 2005 Jan 11; 64(1): 26–31.

51. Schagen SB, Boogerd W, Muller MJ, Huinink WT, Moonen L, Meinhardt W, Van Dam FS. Cognitive complaints and cognitive impairment following BEP chemotherapy in patients with testicular cancer. *Acta Oncol.* 2008; 47(1): 63–70.

52. Pedersen AD, Rossen P, Mehlsen MY, Pedersen CG, Zachariae R, von der Maase H. Long-term cognitive function following chemotherapy in patients with testicular cancer. *J Int Neuropsychol Soc.* 2009 Mar; 15(2): 296–301.

53. Wefel JS, Vidrine DJ, Veramonti TL, Meyers CA, Marani SK, Hoekstra HJ, Hoekstra-Weebers JE, Shahani L, Gritz ER. Cognitive impairment in men with testicular cancer prior to adjuvant therapy. *Cancer.* 2011 Jan 1; 117(1): 190–196.

54. Hartmann JT, Kollmannsberger C, Kanz L, Bokemeyer C. Platinum organ toxicity and possible prevention in patients with testicular cancer. *Int J Cancer.* 1999 Dec 10; 83(6): 866–869.

55. Aass N, Kaasa S, Lund E, Kaalhus O, Heier MS, Fosså SD. Long-term somatic side-effects and morbidity in testicular cancer patients. *Br J Cancer.* 1990 Jan; 61(1): 151–155.

56. Shinn EH, Swartz RJ, Thornton BB, Spiess PE, Pisters LL, Basen-Engquist KM. Testis cancer survivors' health behaviors: comparison with age-matched relative and demographically matched population controls. *J Clin Oncol.* 2010 May 1; 28(13): 2274–2279.

57. Hentrich M, Fegg MJ, Meiler S, Jost C, Gerl A. Smoking cessation in long-term survivors of germ cell tumour. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2006 Sep; 132(9): 557–560.

58. Shinn EH, Basen-Engquist K, Thornton B, Spiess PE, Pisters L. Health behaviors and depressive symptoms in testicular cancer survivors. *Urology.* 2007 Apr; 69(4): 748–753.

59. Mužík J, Abrahámová J, Büchler T, Dušek L. Epidemiologie zhoubného novotvaru varlete (C62) v České republice. In: Abrahámová J. Vybrané otázky onkologie XV, Galén, Praha 2011. Pp 12–14.

Článek přijat redakcí: 21. 12. 2011

Článek přijat k publikaci: 6. 6. 2012

MUDr. Tomáš Büchler, Ph.D.

Onkologická klinika 1. LF UK
a Thomayerovy nemocnice
Videňská 800, 140 59 Praha 4
tomas.buchler@ftn.cz



**Komentář k článku Bűchlera T, a kol. „Neonkologické pozdní následky terapie germinálních nádorů varlat“
Urol. praxi, 2012; 13(4): 163–166.**

Urol. praxi, 2012; 13(4): 167

Germinální nádory varlat reprezentují malignitu s velmi dobrou prognózou. Díky léčebným pokrokům se dnes daří u více než 85 % nemocných dosáhnout trvalé kompletní remise. Vzhledem k tomu, že převážná většina pacientů je mladší než 40 let, stává se problematika pozdních nežádoucích účinků onkologické léčby stále aktuálnější. Proběhlá léčba v řadě případů negativně ovlivňuje kvalitu života našich pacientů, jejich morbiditu a podílí se i na vyšší mortalitě. Přehledný článek dr. Bűchlera, a kol. komplexně shrnuje dnešní poznatky z oblasti pozdních následků onkologické terapie u této skupiny pacientů. Autoři se věnují všem léčebným modalitám, poukazují na složitost problematiky a také na fakt, že se jí v současné době stále nevěnuje dostatečná pozornost. Centrem zájmu při dispenzárních prohlídkách by nemělo být jen vyloučení relapsu nádorového onemocnění nebo sekundární malignity, ale i neonkologické následky léčby zvyšující morbiditu a mortalitu pacientů. Chtěl bych zde především poukázat na často podceňovanou kardiovaskulární toxicitu. Dle proběhlých studií je evidentní, že jak chemoterapie na bázi cisplatiny, tak i radioterapie (včetně infradiafragmatické radioterapie) významně zvyšují riziko pozdních kardiovaskulárních komplikací v podobě infarktu myokardu. Obě metody poškozují endotel koronárních arterií a podílí se na vzniku předčasné aterosklerózy. Pacienti po chemoterapii mají navíc častěji hypertenzi, poruchu lipidového metabolismu a řada z nich má potíže s obezitou. K těmto faktorům se často připojuje omezená pohybová aktivita, kouření a abúzus alkoholu. Problematika pozdních následků je natolik složitá, že musí být řešena komplexně. Z pohledu onkologa je nutné uvážlivě indikovat léčbu (metodu i její intenzitu) s cílem zachovat vysokou pravděpodobnost trvalého vyléčení a minimalizovat její pozdní následky. Měřítkem úspěšnosti terapie by již nemělo být jen procento vyléčených pacientů, ale i kvalita dalšího života, pozdní morbidita a mortalita. V rámci dlouhodobé dispenzarizace je nezbytná spolupráce s ostatními odbornostmi (především praktiční lékaři a internisté), aktivní vyhledávání ovlivnitelných rizikových faktorů (hypertenze, metabolické a endokrinní změny) a jejich léčba. V neposlední řadě je nezbytné zapojení samotného pacienta, klást důraz na zdravý životní styl, a tím částečně eliminovat rizika, která s sebou protnádorová léčba přináší.

MUDr. Radek Lakomý, Ph.D.

Masarykův onkologický ústav, Klinika komplexní onkologické péče

Žlutý kopec 7, 656 53 Brno

lakomy@mou.cz