

Neskoré následky u pacientov liečených alogénnou transplantáciou kmeňových krvotvorných buniek

The Late Effects in Patients Treated with Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation

Roziaková Ľ.^{1,2}, Bojtárová E.², Mistrík M.², Mladosičovičová B.¹

¹ Ústav patologickej fyziológie, LF UK Bratislava, Slovenská republika

² Klinika hematológie a transfúziológie, LF UK, SZU a UN Bratislava, Slovenská republika

Súhrn

Východiská: Alogénna transplantácia kmeňových krvotvorných buniek (TKB) sa stala liečebnou modalitou pre mnohé malígne a nemalígne ochorenia. Počet dlhodobo prežívajúcich pacientov po tejto liečebnej modalite sa zvyšuje. Dlhodobá kvalita života u pacientov po TKB predstavuje multidisciplinárny problém. Cieľom práce bolo zistiť prevalenciu vybraných neskorých následkov u dlhodobo prežívajúcich pacientov po TKB. **Pacienti a metódy:** Vyšetřili sme 45 pacientov vo veku 12–63 rokov, ktorí boli aspoň 2 roky od alogénnej TKB pre hematologickú diagnózu. Dvanásť (26,7 %) pacientov dostalo celotelové ožiarenie v rámci prípravného režimu. Medián sledovania bol 6 rokov (rozsah, 2–18 rokov). **Výsledky:** Zistené toxické komplikácie mali subklinický až životohrozujúci charakter. Prevalencia aspoň jedného neskorého následku bola 88,9 %. Z endokrinných a metabolických komplikácií sme zistili abnormality štítnej žľazy u 12 (26,7 %) pacientov, skeletálne komplikácie u 13 (28,8 %) a metabolický syndróm u 13 (28,8 %). Očné komplikácie sme diagnostikovali u 20 (44,4 %), kardiovaskulárne abnormality u 15 (33,3 %), pľúcnu dysfunkciu u 6 (13,3 %) a sekundárne malignity u 3 (6,67 %) prežívajúcich pacientov. Počet komplikácií u pacienta narastal s časom od TKB. Chronická reakcia štepu proti hostiteľovi bola významným rizikovým faktorom pri rozvoji očných, pľúcnych a skeletálnych komplikácií. **Záver:** Potvrdený zvýšený výskyt neskorých toxických komplikácií u pacientov prežívajúcich viac ako 2 roky po transplantácii kmeňových krvotvorných buniek môže byť ďalším stimulom pre prospektívne štúdie a pre intervencie potrebné pre ich prevenciu.

Kľúčové slová

neskorá toxicita – transplantácia kmeňových krvotvorných buniek – dlhodobé sledovanie

Práca bola čiastočne financovaná z grantu MZ SR 2007/42-UK-18.

This study was partly funded by the grants of MZ SR 2007/42-UK-18.

Autoři deklaruji, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.



MUDr. Ľubica Roziaková, PhD.

Ústav patologickej fyziológie

LF UK Bratislava

Sasinkova 4

811 08 Bratislava

Slovenská republika

e-mail: lubica.roziakova@gmail.com

Obdrženo/Submitted: 24. 3. 2011

Přijato/Accepted: 26. 9. 2011

Summary

Backgrounds: Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) has become a curative treatment option for a variety of malignant and non-malignant hematological disorders. The number of long-term survivors after HSCT is continuously increasing and quality of their life represents a multidisciplinary concern. The aim of this study was to evaluate the prevalence of the late effects in long-term allogeneic HSCT survivors. **Patients and Methods:** The study included 45 patients aged 12–63 years who survived at least two years after allogeneic HSCT for a hematological disorder. Twelve (26.7%) patients received an irradiation-based conditioning regimen. Median follow-up was 6 years (range 2–18 years). **Results:** Toxicity varied from subclinical to life-threatening. The prevalence of at least one late toxic effect was 88.9%. Endocrine and metabolic complications included thyroid abnormalities in 12 (26.7%) patients, bone and joints complications in 13 (28.8%) and metabolic syndrome in 13 (28.8%). Ocular complications were diagnosed in 20 (44.4%), cardiovascular abnormalities in 15 (33.3%), pulmonary dysfunction in 6 (13.3%) and secondary malignancies in 3 (6.67%) survivors. The number of complications per patient increased with time from HSCT. Chronic graft-versus-host disease was the most significant risk factor associated with ocular, pulmonary and osteoarticular complications. **Conclusion:** Late toxicity of allogeneic HSCT in patients surviving for more than 2 years after this procedure may facilitate conduct of longer follow-up studies and an implementation of interventions to prevent late effects among survivors of serious hematological diseases

Key words

adverse effects – hematopoietic stem cell transplantation – long-term follow up studies

Úvod

Alogénna transplantácia kmeňových krvotvorných buniek (TKB) sa stala perspektívnou liečebnou modalitou pre mnohé malígne a nemalígne ochorenia. Pokrok v liečbe a podpornej starostlivosti vyústil nielen k zlepšenému celkovému prežívaniu, ale aj k zvyšujúcemu sa počtu prežívajúcich pacientov po TKB [1]. Očakáva sa, že v roku 2020 bude celosvetovo viac ako pol milióna dlhodobého prežívajúcich pacientov po tejto liečebnej modalite [2]. Snahou a cieľom súčasnej hematológie je nielen vyliečenie pacientov zo závažného hematologického ochorenia, ale aj poskytnutie kvalitného života po jeho vyliečení. Transplantácie kmeňových krvotvorných buniek môžu zapríčiniť poškodenia rôznych orgánov a tkanív – od minimálnych potenciálne progredujúcich subklinických zmien až po život ohrožujúce stavy [3].

Mnohé štúdie potvrdili zvýšený výskyt neskorej toxicity u pacientov po TKB oproti ich HLA identickým súrodencom [4,5]. Medzi neskoré následky po TKB patria endokrinné [6,7], očné [8], respiračné [9], kostné [10,11] neurologické komplikácie [12], kardiotoxicita [13,14], sekundárne malignity a ďalšie [15,16]. Po použití nových liečebných transplantčných modalít (transplantácia pupočníkovej krvi, redukované prípravné režimy a haploidentické transplantácie zbavené T-buniek) sa môžu objaviť autoimunitné syndrómy [17].

Riziko neskorej toxicity je ovplyvnené typom ochorenia, predchádzajúcou liečbou, komorbiditami, vekom pacienta, prípravným režimom, akútnou a chronickou reakciou štep proti hostiteľovi (GvHD) a jej liečbou [18]. V tejto práci analyzujeme vybrané neskoré komplikácie, ich kumulatívnu incidenciu a rizikové faktory u pacientov, ktorí sú aspoň 2 roky od TKB.

Pacienti a metódy

Pacienti

Súbor tvorilo 45 dospelých pacientov (24 mužov a 21 žien), ktorí boli aspoň 2 roky od TKB a boli vyšetrení na Transplantačnej ambulancii Kliniky hematológie a transfuziologie LF UK, SZU a UN Bratislava od 1. augusta 2010 do 28. februára 2011. Medián veku v čase diagnózy bol 33 rokov (rozsah 12–59 rokov) a medián od transplantácie bol 6 rokov (rozsah 2–18 rokov). Najčastejšou indikáciou na transplantáciu bola akútna myeloblastová leukémia (AML, $n = 12$), akútna lymfoblastová leukémia (ALL, $n = 8$) a chronická myeloidná leukémia (CML, $n = 11$), medzi ďalšie diagnózy patrila paroxyzmálna nočná hemoglobinúria (PNH, $n = 4$), osteomyelofibróza (OMF, $n = 2$), ťažká aplastická anémia (SAA, $n = 7$) a myelodysplastický syndróm (MDS, $n = 1$). Dvadsať pacientov bolo pred TKB liečených antracyklínom (ANT) s mediánom kumulatívnej dávky prepočítanej na doxorubicín 250 mg/m² (125–450), 8 pacientov dostalo rádio-

terapiu (RAT) na kranium a kraniospinálnu oblasť v celkovej dávke (TD) 24 Gy a 3 pacienti RAT na mediastinum v celkovej dávke 24 Gy. Charakteristiky pacientov sú uvedené v tab. 1.

Zdrojom kmeňových krvotvorných buniek bola kostná dreň (KD) u 18 pacientov a periférne kmeňové krvotvorné bunky (PKB) u 27 pacientov. Darcom krvotvorných buniek bol HLA-zhodný súrodenec, iba v 5 prípadoch išlo o zhodného nepríbuzného darcu. U 12 pacientov prípravný režim (PR) pozostával z celotelového ožiarenia (TBI) v TD 12 Gy rozdelených do 6 frakcií v kombinácii s cyklofosfamidom (CY) 120 mg/kg počas 2 dní. Zvyšných 33 pacientov dostávalo v rámci PR kombinovanú chemoterapiu (CY, busulfan, fludarabín, VP-16), alebo v kombinácii s antitumocytovým globulínom. V rámci profylaxie reakcie štep proti hostiteľovi (GvHD) dostávali pacienti cyklosporín A s metotrexátom. Chronická GvHD sa objavila u 13 pacientov a liečba pozostávala z prolongovanej imunosupresívnej terapie (cyklosporín A, mykofenolát mofetil) s alebo bez kortikosteroidu.

Práca bola schválená Etickou komisiou Univerzitnej nemocnice v Bratislave v júni 2009. Každý pacient bol poučený a podpísal informovaný súhlas.

Metódy

Vyhodnotenie funkcie štítnej žľazy

Funkcie štítnej žľazy sme hodnotili na základe biochemického vyšetrenia hor-

Tab. 1. Charakteristika súboru pacientov.

doba od TKB	2–18 rokov	typ alogénnej TKB	
medián 6 rokov		príbuzenská	39
vek v čase TKB	12–63 rokov	syngénna	1
medián 35 rokov		nepríbuzenská	5
pohlavie		zdroj KB	
muži	24	periférne KB	27
ženy	21	KD	18
diagnóza		přípravný režim	
AML	12	BUCY2	21
B-ALL	5	TBI+CY	12
T-ALL	3	CY+ATG	5
CML	11	BUCY+VP-16	2
SAA	7	BUFLUCY	2
PNH	4	FLUCY+ATG	2
OMF	2	BUFLU+ATG	1
MDS	1	chronická GvHD	13
predtransplantačná liečba		kortikoterapia	27
ANT	20		
RAT na kranium	8		
RAT na mediastinum	3		

TKB – transplantácia kmeňových krvotvorných buniek, AML – akútna myeloblastová leukémia, ALL – akútna lymfoblastová leukémia, PNH – paroxysmálna nočná hemoglobínúria, CML – chronická myeloidná leukémia, OMF – osteomyelofibróza, SAA – ťažká aplastická anémia, MDS – myelodysplastický syndróm, ANT – antracyklín, RAT – rádioterapia, GvHD – graft versus host disease, TBI – celotelové ožiarovanie, CY – cyklofosfamid, BU – busulfan, FLU – fludarabín, VP-16 – etopozid, ATG – antitymocytový globulín

mónov štítnej žľazy (fT4) a tyreostimulačného hormónu (TSH). Referenčné hodnoty TSH boli medzi 0,5 a 5,0 mIU/l a fT4 medzi 12 a 20 pmol/l.

Dysfunkcia štítnej žľazy (ŠŽ) bola definovaná ako:

1. primárny hypotyreoidizmus: zvýšená hodnota TSH s normálnou hodnotou fT4 (subklinický hypotyreoidizmus) alebo so zníženou hodnotou fT4 (manifestný hypotyreoidizmus);
2. centrálny hypotyreoidizmus: znížená hodnota fT4 s normálnou alebo zníženou hodnotou TSH.

Metabolický syndróm

Biochemicky sme vyšetrili hodnotu glukózy nalačno a lipidový profil pacienta, realizovali sme vyšetrenie tlaku krvi (TK) a body mass index (BMI) sme vypočítali ako hmotnosť v kilogramoch delenú výškou v metroch na druhú. V diagnostike metabolického syndrómu (MS) sme vychádzali z odporúčaní publikovaných

v Slovenskej republike, pričom museli byť prítomné aspoň 3 komponenty MS z uvedených:

1. hmotnosť/obezita (BMI nad 25 kg/m²);
2. hypertriacylglycerolémia: nad 1,7 mmol/l;
3. znížené hladiny HDL-cholesterolu: pod 1,0 mmol/l (muži), pod 1,3 mmol/l (ženy);
4. zvýšené hodnoty TK: nad 130/85 mmHg;
5. glykémia nalačno nad 5,6 mmol/l (hračičná glykémia nalačno alebo DM 2).

Vyhodnotenie kardiálnej funkcie

Pacientom sme vyšetrili markery kardiálneho poškodenia, N-terminálny fragment mozgového nátriuretického peptidu (NT-proBNP) a kardiálny troponín T (cTnT) a zrealizovali echokardiografické vyšetrenie. Normálne hodnoty cTnT boli < 0,014 µg/l a hodnoty NT-proBNP < 100 pg/ml u mužov a < 150 pg/ml u žien. Echokardiografické vyšetrenie realizoval jeden kardiológ a vyhodnocovali sme parametre systolickej a dia-

stolickej funkcie a prítomnosť perikardiálneho výpotku. Systolická dysfunkcia bola definovaná ako ejekčná frakcia (EF) < 55 %. Diastolická dysfunkcia hodnotená prostredníctvom dopplerovskej echokardiografie bola definovaná ako E/A inverzia a deceleračný čas (DT) nad 220 ms. Perikardiálny výpotok do 100 ml bol považovaný za fyziologický.

Vyhodnotenie pľúcnej funkcie

U pacientov bolo realizované spirometrické vyšetrenie s vyhodnotením objemu úsilného výdychu za jednu sekundu (FEV1) a vitálnej kapacity pľúc (FVC).

1. normálna pľúcna funkcia: FVC a FEV1 > 80 %;
2. reštrikčná ventilačná porucha: FEV1 > 80 %, FVC < 80 %;
3. obštrukčná ventilačná porucha: FEV1 < 80 %, FVC > 80 %.

Poškodenie kostného systému

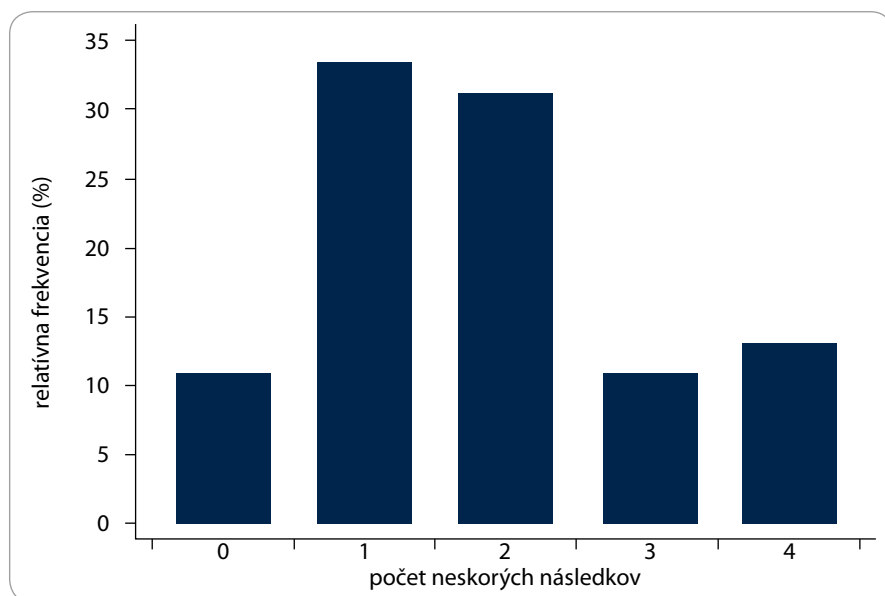
U pacientov bolo realizované denzitometrické vyšetrenie. Osteopénia bola definovaná ako T skóre medzi -1 a -2,5, osteoporóza ako T skóre pod -2,5.

Očné vyšetrenie

Realizovali sme komplexné oftalmologické vyšetrenie zahŕňujúce vyšetrenie štrbinovou lampou, vyšetrenie zrakovej ostrosti a očného pozadia, Schirmerov test a zmeranie vnútroočného tlaku. Katarakta bola definovaná ako prítomnosť subkapsulových opacít. Schirmerov test bol pozitívny, ak po 5 min bola línia nasiaknutia papierika slzami < 10 mm.

Štatistické analýzy

Základné charakteristiky súboru pacientov, ako vek v čase diagnózy, vek v čase TKB, čas od TKB a kumulatívna dávka antracyklínu, boli vyjadrené ako medián a rozsah. Premenné hodnoty (echokardiografické parametre) boli vyjadrené ako priemer ± smerodajná odchýlka (SD). Hodnoty NT-proBNP a cTnT boli vyjadrené ako medián a medzikvartilové rozpätie. Pre porovnanie kategorických premenných sme použili chi-kvadrát test. Asociácie medzi premennými boli vyhodnocované prostredníctvom Spearmannovho korelačného koeficientu. Na určenie rizikového faktora sme použili Fisherov exaktný



Obr. 1. Frekvencia počtu neskorých komplikácií.

test a na kumulatívnu incidenciu pre jednotlivé neskoré následky analýzu kumulatívnej incidence. Za signifikantný rozdiel sme považovali pravdepodobnosť nulovej hypotézy menšiu ako 5 % ($P < 0,05$).

Výsledky

Počet pacientov bez komplikácie po transplantácii v našom súbore bol nízky. Len 5 pacientov (11,1 %) bolo bez akýchkoľvek následkov. Výskyt neskej toxicity sa zvyšoval s časom od TKB. Medián

doby od TKB u pacientov s 1 neskorým následkom bol 6 rokov (rozsah 2–18), kým u pacientov so 4 následkami bol medián 8 rokov (rozsah 3–14). Obr. 1 a 2 znázorňujú počty pacientov v závislosti od počtu komplikácií po TKB. Kumulatívna incidencia pre jednotlivé následky je uvedená v tab. 2.

Dysfunkcia štítnej žľazy

Abnormality štítnej žľazy boli zaznamenané u 12 (26,7 %) pacientov. Hypo-

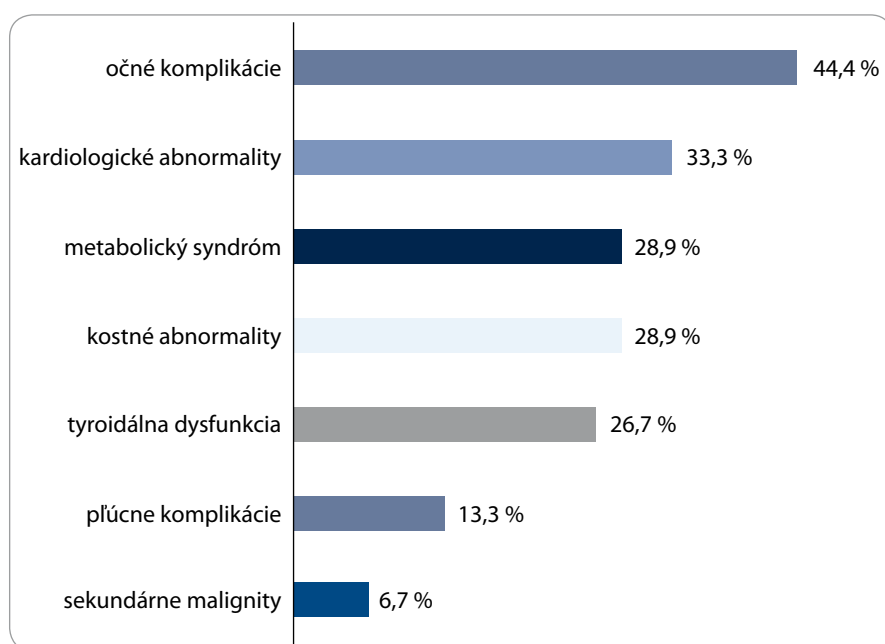
tyreoidizmus bol zistený u 11 pacientov, z toho 7 pacientov malo centrálny a 4 pacienti primárny manifestný hypotyreoidizmus. U jedného pacienta bola zistená autoimunitná tyreopatia. Dvaja pacienti boli liečení substitučnou liečbou. 10-ročná kumulatívna incidencia tyreopatií v našom súbore bola 32 %. Analýza rizikových faktorov (TBI, chronická GvHD, vek, kortikoterapia) nepreukázala signifikantný rizikový faktor a nezistili sme ani štatisticky významný rozdiel medzi poruchou štítnej žľazy v závislosti od pohlavia alebo použitého prípravného režimu.

Metabolický syndróm

Metabolický syndróm (MS) sme zistili u 13 (28,8 %) pacientov. Z jednotlivých parametrov MS sa najčastejšie vyskytovala artériová hypertenzia (u 10 pacientov) a hypertriglycerolémia (10 pacientov), ďalej obezita u 9 pacientov, znížený HDL cholesterol u 6 pacientov a hyperglykémia u 8 pacientov. Poruchu glukózovej tolerance (PGT) malo 5 pacientov, diabetes mellitus typ I (1 pacient) a typ II (2 pacienti). 10-ročná kumulatívna incidencia rozvoja MS v našom súbore bola 22,3 %. Významným rizikovým faktorom bol vyšší vek – viac ako 40 rokov ($P = 0,03$). Úloha TBI ako rizikového faktora bola na hranici štatistickej významnosti ($P = 0,05$) a chronická GvHD, ako aj kortikoterapia neboli významným rizikovým faktorom.

Kardiologické abnormality

Echokardiografické abnormality sme zaznamenali u 15 (33,3 %) pacientov a sú uvedené v tab. 3. Priemerná ejekčná frakcia (EF) bola $60,4 \pm 5,5$ %, medián NT-proBNP bol 58,28 (44,25–100,7) pg/ml a medián cTnT bol 0,005 (0,003–0,009) µg/l. Hodnoty NT-proBNP boli abnormálne u 6 (13,3 %) pacientov a abnormálne hodnoty cTnT boli zaznamenané u 4 (8,89 %) pacientov. Nezistili sme štatisticky významnú koreláciu medzi echokardiografickým vyšetrením a plazmatickou koncentráciou NT-proBNP ($\rho = -0,27$; $P = 0,06$) ani medzi echokardiografickým vyšetrením a plazmatickou koncentráciou cTnT ($\rho = 0,11$; $P = 0,47$). 10-ročná kumulatívna incidencia kardiologických abnormalít v našom súbore bola 29,8 %. Podávanie antracyklínov ani TBI v rámci prípravného re-



Obr. 2. Prehľad počtu pacientov s jednotlivými neskorými následkami po TKB.

Tab. 2. Kumulatívna incidencia (KI) jednotlivých neskorých následkov.

Neskorý následok	10-ročná KI (%)	15-ročná KI (%)
očné komplikácie	41	78
tyreoidálna dysfunkcia	32	63
kardiologické abnormality	29,8	56,9
kostné abnormality	28,9	68,2
metabolický syndróm	22,3	59
pľúcne komplikácie	15,9	31,7
sekundárne malignity	0,03	27

žimu neboli v rozvoji echokardiografických abnormalít štatisticky významné.

Pľúcne komplikácie

U 6 (13,3 %) pacientov sme zistili pľúcne komplikácie, z toho u 3 sme zistili obštrukčnú ventilačnú poruchu, u 2 pacientov reštrikčnú ventilačnú poruchu a 1 pacient mal obliterujúcu bronchiolitídu. 10-ročná kumulatívna incidencia bola 15,9 %. Signifikantným rizikovým faktorom bola chronická GvHD ($P = 0,03$) a vyšší vek nad 38 rokov ($P = 0,03$). TBI ani busulfan v prípravnom režime nebol v našom súbore štatisticky významný rizikový faktor.

Poškodenie kostného systému

Trinásť (28,8 %) pacientov malo skeletálne abnormality. U 2 pacientov sme zistili redukciiu kostnej denzity na úrovni

osteopórie, u 9 pacientov na úrovni osteoporózy a 3 pacienti mali avaskulárnu nekrózu kostí. 10-ročná kumulatívna incidencia skeletálnych abnormalít bola 28,9 %. Štatisticky významným rizikovým faktorom bola chronická GvHD ($P = 0,02$) a vyšší vek nad 40 rokov bol na hranici významnosti ($P = 0,05$). Kortikoterapia ani TBI neboli významným rizikovým faktorom.

Očné komplikácie

U 20 (44,4 %) pacientov sme pozorovali očné komplikácie. Katarakta bola diagnostikovaná u 3 pacientov, zvyšných 17 pacientov malo syndróm suchej keratokonjunktivitídy (syndróm suchého oka, suchá keratokonjunktivitída, korneálne ulcerácie). 10-ročná kumulatívna incidencia bola 41 % (obr. 3). Významným rizikovým faktorom v rozvoji oč-

Tab. 3. Echokardiografické abnormality.

Echokardiografické abnormality	Počet pacientov
trikuspidálna regurgitácia	4
mitrálna regurgitácia	12
aortálna regurgitácia	1
hypertrofia LK	7
diastolická dysfunkcia I. st.	4
diastolická dysfunkcia II. st.	2
zníženie EF < 55 %	3
perikardiálny výpotok > 100 ml	3

ných komplikácií bola chronická GvHD ($P = 0,03$), liečba kortikoidmi ($P = 0,03$) a mladší vek pod 27 rokov ($P = 0,007$). Použitie TBI alebo busulfanu v rámci prípravného režimu nebolo štatisticky významné.

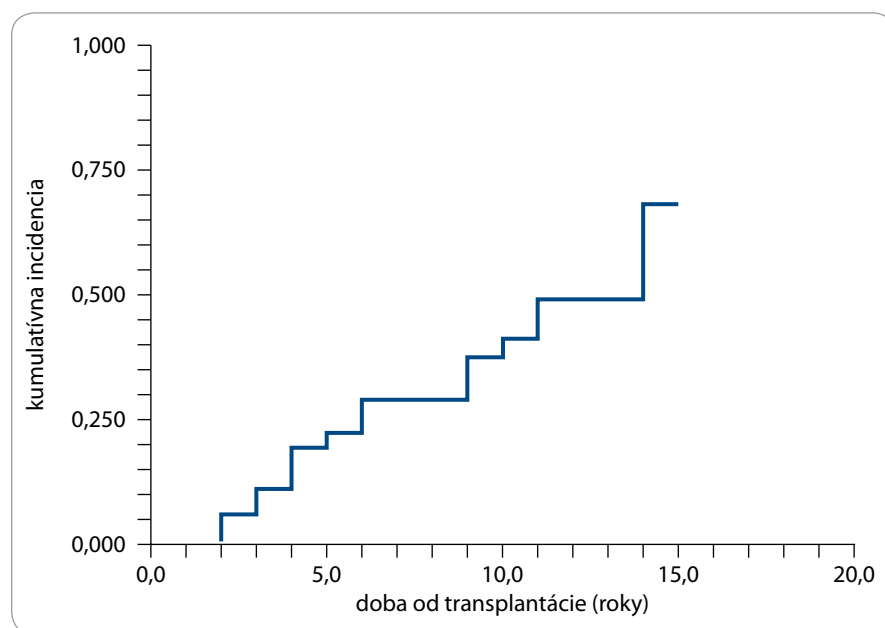
Sekundárne malignity

U 3 (6,67 %) pacientov boli diagnostikované sekundárne malignity, a to nemozobunkový karcinóm pľúc s odstupom 14 rokov od TKB, mucoepidermoidný karcinóm glanduly parotis po 14 rokoch od TKB a bazocelulárny karcinóm nosovej dutiny s odstupom 3 rokov od TKB.

10-ročná kumulatívna incidencia sekundárnych malignít bola len 0,03 %, avšak s prudkým vzostupom po 15 rokoch na 27 %. Všetci 3 pacienti dostávali cyklofosamid s busulfanom v rámci prípravného režimu pred TKB.

Diskusia

Náš súbor tvorili všetci pacienti, ktorí boli vyšetrení na Transplantačnej ambulancii Kliniky hematológie a transfuziológie LF UK Bratislava od 1. augusta 2010 do 28. februára 2011. V našom súbore sme zistili vysoký výskyt neskorých následkov po TKB – 88,9 % dlhodobu prežívajúcich pacientov malo aspoň jeden chronický následok, viac ako polovica pacientov mala 2 alebo viac následkov a takmer štvrtina prežívajúcich mala 3 alebo viac následkov. Prevalencia aspoň jedného neskorého následku publikovaná u pacientov po alogénnej a autológnej TKB v rámci Bone Marrow Survivor Study (BMTSS) bola 66,4 %, viac ako polovica mala 2



Obr. 3. Kumulatívna incidencia očných komplikácií po TKB.

alebo viac následkov a viac ako tretina mala 3 a viac následkov [19]. Vyššia prevalencia aspoň 1 následku v našom súbore by mohla byť vysvetlená tým, že náš súbor pacientov tvorili iba pacienti po alogénnej, a nie autológnej TKB, v rámci ktorej sa nepodáva imunosupresívna terapia a nevzniká chronická GvHD, ktoré by mohli byť ďalšími potenciálnymi rizikovými faktormi vzniku neskorých následkov.

Zvýšený počet neskorých následkov sme zaznamenali s predĺžujúcim sa časom od TKB. Pacienti len s 1 neskorým následkom mali kratší medián doby od TKB ako pacienti so 4 komplikáciami. Podobné výsledky publikovali vo svojej práci aj Ferry et al [20].

Dysfunkcia štítnej žľazy patrí medzi najčastejšie endokrinné komplikácie po TKB. Prevalencia tejto komplikácie býva v rozmedzí 7,6–52 % [21,22]. V našom súbore sme zistili nižšiu prevalenciu ako autori Bailey et al, ale vyššiu ako autori Mourad et al. K najčastejším poruchám funkcií štítnej žľazy v našom súbore patrili primárny a centrálny hypotyreoidizmus. Výskyt primárneho hypotyreoidizmu bol podobný ako v práci autorov Niedzelska et al (10,8 % vs 8,8 % v našom súbore) [23].

Medzi neskoré očné následky po TKB patria komplikácie predného segmentu oka (syndróm suchej keratokonjunktivitídy a katarakta) a komplikácie zadného segmentu oka (ischemická mikrovaskulárna retinopatia). U našich pacientov sme zistili len komplikácie predného segmentu oka. Oproti práci autorov Fahnehjelm et al [24] sme zaznamenali nižšiu prevalenciu katarakty (58 % vs 6,7 % v našom súbore), čo je možné vysvetliť nízkym počtom pacientom s TBI ako hlavného rizikového faktora rozvoja tohto následku [24]. Naproti tomu vyšší výskyt syndrómu suchej keratokonjunktivitídy (37,8 %) v našom súbore mohol súvisieť s chronickou GvHD.

Pacienti po TKB majú aj zvýšené riziko metabolického syndrómu. Autori Annaloro et al (2008) v súbore dlhodoboprežívajúcich pacientov po TKB zistili 31 % prevalenciu metabolického syndrómu [25]. Nedávna štúdia u pacientov po alogénnej TKB odhalila vysoký počet kardiovaskulárnych rizikových faktorov [26]. Medzi najčastejšie kom-

ponenty metabolického syndrómu patrí artériová hypertenzia a dyslipidémia. Závery z prác o neskorých kardiovaskulárnych a iných komplikáciách po TKB však naznačujú, že agresívnejší manažment týchto modifikovateľných abnormalít je opodstatnený [26,27].

Chronická GvHD hrá dôležitú úlohu pri vzniku neskorých následkov, hlavne očných, pľúcnych a kostných [28–31]. V našom súbore sme potvrdili signifikantnú úlohu chronickej GvHD v rozvoji očných, pľúcnych aj kostných komplikácií. Ožiarenie na kranium a kraniospinálnu oblasť môže hrať úlohu v rozvoji niektorých ďalších neskorých následkov – hlavne neurokognitívnych a endokrinologických [32]. Význam TBI ako rizikového faktora neskorých následkov nebol v našej práci potvrdený, čo môže byť vysvetlené aj nízkym počtom pacientov s TBI v rámci prípravného režimu (26,7 %). TBI ako rizikový faktor metabolického syndrómu bol na hranici štatistickej významnosti. Vyšší vek v našom súbore hral dôležitú úlohu v rozvoji očných, pľúcnych komplikácií a v rozvoji metabolického syndrómu.

Potvrdený zvýšený výskyt neskorých toxických komplikácií u pacientov s odstupom viac ako 2 roky po transplantácii kmeňových krvotvorných buniek môže byť ďalším stimulom pre prospektívne štúdie a pre intervencie potrebné pre ich prevenciu.

Keďže existuje možnosť ovplyvnenia kvality života po TKB – prevenciou, včasnou diagnostikou a terapiou následkov, mala by byť týmto pacientom venovaná celoživotná starostlivosť. Pacienti po TKB majú poznať faktory, ktoré zvyšujú riziko neskorých následkov. Výchova sa má zamerať na správne stravovanie, fyzickú aktivitu a odstránenie rizikových spôsobov životosprávy (najmä alkoholu a nikotínu). Po skončení liečby by mal pacienta najmenej raz do roka vyšetriť lekár, ktorý je oboznámený s jeho kompletnou dokumentáciou [3].

Literatúra

1. Gratwohl A, Baldomero H, Aljurf M et al. Hematopoietic stem cell transplantation: a global perspective. *JAMA* 2010; 303(16): 1617–1624.
2. Savani BN, Griffith ML, Jagasia S et al. How I treat late effects in adults after allogeneic stem cell transplantation. *Blood* 2011; 117(11): 3002–3009.

3. Mladosiievičová B, Kaiserová E, Foltinová A et al. Dlhodobé nežiaduce účinky terapie u pacientov vyliečených z detskej malignity. *Klin Onkol* 2007; 20(1): 18–22.
4. Rovó A, Daikeler T, Halter J et al. Late altered organ function in very long-term survivors after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a paired comparison with their HLA-identical sibling donor. *Haematologica* 2011; 96(1): 150–155.
5. Baker KS, Ness KK, Weisdorf D et al. Late effects in survivors of acute leukemia treated with hematopoietic cell transplantation: a report from the Bone Marrow Transplant Survivor Study. *Leukemia* 2010; 24(12): 2039–2047.
6. Roziaková L, Mladosiievičová B. Endocrine late effects after hematopoietic stem cell transplantation. *Oncol Res* 2010; 18(11–12): 607–615.
7. Jung MH, Cho KS, Lee JW et al. Endocrine complications after hematopoietic stem cell transplantation during childhood and adolescence. *J Korean Med Sci* 2009; 24(6): 1071–1077.
8. Tabbara KF, Al-Ghamdi A, Al-Mohareb F et al. Ocular findings after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Ophthalmology* 2009; 116(9): 1624–1629.
9. Gower WA, Collaco JM, Mogayzel PJ Jr. Lung function and late pulmonary complications among survivors of hematopoietic stem cell transplantation during childhood. *Paediatr Respir Rev* 2010; 11(2): 115–122.
10. Petropoulou AD, Porcher R, Herr AL et al. Prospective assessment of bone turnover and clinical bone diseases after allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation. *Transplantation* 2010; 89(11): 1354–1361.
11. Kodama M, Komura H, Shimizu S et al. Efficacy of hormone therapy for osteoporosis in adolescent girls after hematopoietic stem cell transplantation: a longitudinal study. *Fertil Steril* 2011; 95(2): 731–735.
12. Saiz A, Graus F. Neurologic complications of hematopoietic cell transplantation. *Semin Neurol* 2010; 30(3): 287–295.
13. Baker KS, Armenian S, Bhatia S. Long-term consequences of hematopoietic stem cell transplantation: current state of the science. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010; 16(1 Suppl): S90–S96.
14. Tichelli A, Passweg J, Wójcik D et al. Late cardiovascular events after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective multicenter study of the Late Effects Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Haematologica* 2008; 93(8): 1203–1210.
15. Rizzo JD, Curtis RE, Socié G et al. Solid cancers after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood* 2009; 113(5): 1175–1183.
16. Majhail NS, Brazauskas R, Rizzo JD et al. Secondary solid cancers after allogeneic hematopoietic cell transplantation using busulfan-cyclophosphamide conditioning. *Blood* 2011; 117(1): 316–322.
17. Faraci M, Békássy AN, De Fazio V et al. EBMT Paediatric and Late Effects Working Parties. Non-endocrine late complications in children after allogeneic haematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant* 2008; 41 (Suppl 2): S49–S57.
18. Gratwohl A, Stern M, Brand R et al. Risk score for outcome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective analysis. *Cancer* 2009; 115(20): 4715–4726.
19. Sun CL, Francisco L, Kawashima T et al. Prevalence and predictors of chronic health conditions after hematopoietic cell transplantation: a report from the Bone Marrow Transplant Survivor Study. *Blood* 2010; 116(17): 3129–3139.
20. Ferry C, Gemayel G, Rocha V et al. Long-term outcomes after allogeneic stem cell transplantation for children with hematological malignancies. *Bone Marrow Transplant* 2007; 40(3): 219–224.
21. Bailey HK, Kappy MS, Giller RH et al. Time-course and risk factors of hypothyroidism following allogeneic he-

matopoietic stem cell transplantation (HSCT) in children conditioned with fractionated total body irradiation. *Pediatr Blood Cancer* 2008; 51(3): 405–409.

22. Abou-Mourad YR, Lau BC, Barnett MJ et al. Long-term outcome after allo-SCT: close follow-up on a large cohort treated with myeloablative regimens. *Bone Marrow Transplant* 2010; 45(2): 295–302.

23. Niedzińska E, Wójcik D, Barg E et al. Evaluation of selected endocrine complications in patients treated with auto- and allo-haematopoietic stem cell transplantation. *Med Wieku Rozwoj* 2008; 12(3): 761–766.

24. Fahnehjelm KT, Törnquist AL, Olsson M et al. Visual outcome and cataract development after allogeneic stem-cell transplantation in children. *Acta Ophthalmol Scand* 2007; 85(7): 724–733.

25. Annaloro C, Usardi P, Airaghi L et al. Prevalence of metabolic syndrome in long-term survivors of hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2008; 41(9): 797–804.

26. Majhail NS, Flowers ME, Ness KK et al. High prevalence of metabolic syndrome after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2009; 43(1): 49–54.

27. Tichelli A, Bucher C, Rovó A et al. Premature cardiovascular disease after allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation. *Blood* 2007; 110(9): 3463–3471.

28. Carpenter PA. Late effects of chronic graft-versus-host disease. *Best Pract Res Clin Haematol* 2008; 21(2): 309–331.

29. Fraser CJ, Bhatia S, Ness K et al. Impact of chronic graft-versus-host disease on the health status of hematopoietic

cell transplantation survivors: a report from the Bone Marrow Transplant Survivor Study. *Blood* 2006; 108(8): 2867–2873.

30. Tichelli A, Rovó A, Gratwohl A. Late pulmonary, cardiovascular, and renal complications after hematopoietic stem cell transplantation and recommended screening practices. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2008: 125–33.

31. Patriarca F, Poletti V, Costabel U et al. Clinical presentation, outcome and risk factors of late-onset non-infectious pulmonary complications after allogeneic stem cell transplantation. *Curr Stem Cell Res Ther* 2009; 4(2): 161–167.

32. Jabbour E, Thomas D, Cortes J et al. Central nervous system prophylaxis in adults with acute lymphoblastic leukemia: current and emerging therapies. *Cancer* 2010; 116(10): 2290–2300.