

## ÚLOHA CHEMOTERAPIE A RADIOTERAPIE PŘI VÝVOJI VÍCEČETNÝCH MALIGNIT.

### THE ROLE OF CHEMOTHERAPY AND RADIOTHERAPY IN DEVELOPMENT OF MULTIPLE MALIGNANCIES

VÍTOVÁ V.  
MASARYKŮV ONKOLOGICKÝ ÚSTAV, BRNO

V české literatuře z oboru onkologie je v souvislosti s aplikací protinádorové chemoterapie (CHT) a radioterapie (RT) nejčastěji zmiňován následný rozvoj myelodysplastického syndromu (MDS) a akutní myeloidní leukémie (AML). AML vzniká pravděpodobně jako následek cytogenetických abnormalit způsobených předchozí léčbou alkylačními činidly – např. po léčbě melfalanem, BCNU, režimem MOPP v kombinaci s radioterapií, kombinací ABVD, Busulfanem nebo <sup>32</sup>P. Je deklarována průměrně 4 letá latence do jejich vzniku a výjimka – zvýšení incidence solidního karcinomu ledvin po léčbě cyklofosfamidem (10). Perez a Brady upozorňují u nemocných s karcinomem prsu na zvýšené riziko (RR 2.4) akutní nelymfatické leukémie po samostatné radioterapii, po alkylačních činidlech samotných (RR 10.0), po kombinaci obou druhů léčby (RR 17.4). Bylo zjištěno 10x častější leukemoidní riziko závislé na dávce RT po léčbě melfalanem a cyklofosfamidem než jen po léčbě pouze cyklofosfamidem (RR 31.4 versus 3.1). Perioda latence mezi RT a diagnózou sarkomu hrudní stěny byla zjištěna 5–28 roků (16). V roce 1998 byly některé preparáty (dusíkatý yperit a několik dalších alkylačních činidel) a léčebné režimy prohlášeny IARC za **prokázané**, případně **pravděpodobně lidské karcinogeny** (8), což mělo význam nejen pro diagnostiku vícečetných malignit (VM), ale i širší prevenci zhoubného bujení, například zlepšení ochrany zdraví při práci.

Výše uvedené zkušenosti jsou poměrně dobře známy a jsou dnes již vnímány jako bazální znalosti. Zahraniční autoři však v několika desítkách, možná stovkách prací upozorňují i na další zkušenosti s karcinogenními vlivy protinádorové CHT a RT, jejich vzájemných kombinací, případně kombinací s dalšími rizikovými faktory zhoubného bujení. Všimají si zvýšené incidence i solidních zhoubných nádorů (ZN) v souvislosti s protinádorovou léčbou.

• **Vlivy radioterapie.** ZN indukovaný RT by měl splňovat tato kritéria: *odlišná morfologie, vznik v nebo blízko pole záření, latence od provedené radioterapie minimálně 2 roky* (16, 17). V tomto smyslu referují např. autoři (9) o výskytu následných ZN rekta, vaginy, vulvy, ovaria a močového měchýře po provedené RT karcinomu čípku děložního. Cavazza a kol. (2) popisují raritní výskyt mesotheliomu jako RT indukovaného následného ZN. Maligní mesotheliom vznikl v poli záření v rozmezí 11–29 let po provedené RT. Ensinger a kol. (4) upozorňují na vysoký počet (12,9 %) následných ZN za dobu cca 5 let po RT primárního karcinomu thyreoidy radiojodem. Šlo o ZN prsu, ovaria, dělohy, plic, prostaty, kolon a maligního melanomu. Dle autorů Prochazka a kol. (18) mají ženy s karcinomem prsu signifikantně zvýšené riziko rozvoje subsequentního ZN plic při interakci RT a kouření. Kossman a Weis (11) pozorovali za 17 a 26 měsíců po aplikaci čistého <sup>89</sup>Sr k léčbě adenokarcinomu prostaty rozvoj akutní myeloidní leukémie.

• O zkušenostech s karcinogenními vlivy **protinádorové chemoterapie** referují autoři z mnoha zemí. Četností sledovaných souborů se pohybují řádově v desítkách až tisících pacientů. Nemocní jsou léčeni kombinacemi protinádorových léčiv

s participujícími alkylačními činidly (cyklofosfamidem, případně N – yperitem, atd.) i inhibitory topoizomerázy II – v závislosti na typu primární malignity. Incidence sekundárních malignit se nejčastěji pohybuje kolem cca 4 – 6 – 8 % v závislosti na časovém úseku sledování a přežívání léčeného souboru. Latentní interval byl zjišťován nejčastěji 2–5 let, ale i více než 30 let. Felice a kol. (5) informují o 2 skupinách pacientů do 20 let věku léčených jednak inhibitory topoizomerázy II, jednak alkylačními činidly. Během 2–55 měsíců byla diagnostikována *sekundární* AML v 8 ze 138 případů. Jiní autoři (1, 7, 21) též poukazují na výskyt akutní myeloidní, nelymfatické leukémie a MDS v souvislosti s léčbou maligních (převážně Hodgkinských) lymfomů i primárních solidních ZN. Einhorn a kol. (3) upozorňují na zvýšenou incidence následných solidních ZN u pacientek léčených CHT pro primární ovariaální karcinom. Ragaz (19) potvrzuje, že adjuvantní léčba ZN prsu dle protokolu CMF (Bonadonna) i v kontrolním ramenu adriamycin – cyklofosfamid má nízkou asociaci se vznikem sekundární AML. „High dose“ CHT spojená s transplantací kostní dřeně nebo periferních kmenových buněk bývá doprovázena též následnými malignitami (ZN jater, plic, vulvy, myeloidní leukémie, apod.) během cca 1–7 let, případně až 13 let (6, 15) po skončení léčby. Multicentrická mezinárodní studie (22) upozorňuje na riziko vývoje sekundárních malignit (AML i solidních ZN) u pacientů léčených pro primární testikulární ZN. Sekundární leukémie je asociována se synergním vlivem CHT a RT.

Léčba ZN prsu **tamoxifenem** má v indikovaných případech význam nejen pro zpomalení poměrně pokročilých stavů, ale i v prevenci kontralaterálního ZN. Je však nutno počítat s rozvojem následného ZN těla děložního. Za relativně bezpečnou dobu podání jsou považovány 2–3 roky aplikace (12, 13, 14, 23). Doba podávání 5 a více let se jeví bez eventuální profylaktické hysterectomie významně riziková.

#### LITERATURA

1. Aung L., Gorlick R. G., Shi W. et al.: Second malignant neoplasms in long – term survivors of osteosarcoma. Cancer October 15, 2002/Volume 95/Number 8 1728-1734
2. Cavaza A., Travis L. B., Travis W. D. et al.: Post – irradiation malignant mesothelioma. Cancer 77(7):1379-85 1996
3. Einhorn N., Nilsson B., Lambert B. et al.: The increased risk of secondary solid tumors in a cohort of patients with ovarian carcinoma is primarily due to the carcinogenic effect of chemotherapy (Meeting abstract). Proc-Annu-Meet-Am-Assoc-Cancer- Res. 36:A3783 1995
4. Ensinger Ch., Kremser R., Obrist P. et al.: Unexpected high incidence of second primary tumors in 534 patients with thyroid carcinomas observed over 20 year period. AACR Conference on frontiers in cancer prevention research. October 14 -18, 2002. Boston, MA.
5. Felice, M., Zubizarreta P., Alfaro E. et al.: Secondary acute myeloid leukemia (sAML) in children. Report of a single institution (Meeting abstract). Proc-Annu-Meet-Am-Soc-Clin-Oncol. 15: A 1085 1996
6. Fetscher S., Finke J., Engelhardt R.: Early – onset secondary malignancies after high – dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation. Ann-Hematol. 74(2):73-7 1997
7. Hawkins M. M., Wilson L. M., Burton H. S. et al.: Radiotherapy, alkylating agents, and risk of bone cancer after childhood cancer. J-Natl-Cancer-Inst. 88(5):270-8 1996
8. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, IARC Lyon November 1998
9. Kleinerman R. A., Boice J. D., Storm H. H. et al: Second primary cancer after treatment for cervical cancer. An international cancer registries study. Cancer. 76(3):442-52 1995
10. Klener P.: Protinádorová chemoterapie. Galén 1996, 179
11. Kossman S. E., Weiss M. A.: Acute myelogenous leukemia after exposure to Strontium – 89 for the treatment of adenocarcinoma of the prostate. Cancer February 1, 2000 /Volume 88/ Number 3
12. van Leeuwen F. E., Hoening M. J., Aleman B. M. P., Travis L. B.: Second cancer risk following breast cancer 2002 © Elsevier Science Ltd S 28-29
13. Li Ch. I., Malone K. E., Wiess N. S., Daling J. R.: Tamoxifen and contralateral breast cancer: the other side Journal of the NCI, Vol.93, No 22., November 21, 2001 1753

14. Mignotte H., Lasset Ch., Bonadonna V. et al.: Iatrogenic risks of endometrial carcinoma after treatment for breast cancer in a large french case – control study. *Int.J.Cancer*: 76, 325-330 (1998)
15. Oddou S., Vey N., Viens P. et al.: Second neoplasms following high – dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation for malignant lymphomas: a report of six cases in cohort 171 patients from a single institution. *Leuk-Lymphoma*. 31 (1-2): 187-94 1998
16. Perez C. A., Brady L. W.: *Principles and practise of radiation onkology*, 1992, 2nd Ed., Pennsylvania 1395, 1819
17. Pierlot A., Calteux N., Mataigne F., Colette J. M.: Soft tissue sarcomas of the hand: report of a radiation – induced case. *Ann Chir Plast Esthet* 2001 Feb; 46(1):45-54
18. Prochazka M., Granath F., Ekbohm A. et al.: Lung cancer risks in women with previous breast cancer. *European Journal of Cancer* 38(2002) 1520-1525
19. Ragaz J., Yun J., Spinelli J.: Analysis of incidence of secondary acute myelogenous leukemias in breast cancer patients treated with adjuvant therapy: association with therapeutic regimens. (Meeting abstract.) *Proc-Annu-Meet-Am-Soc-Clin-Oncol*. 14:A147 1995
20. Schellong G., Riepenhausen M., Creutzig U. et al.: Low risk of secondary leukemias after chemotherapy without mechlorethamine in childhood Hodgkin's disease. German – Austrian pediatric Hodgkin's disease group. *J-Clin-Oncol*. 15(6):2247-53 1997
21. Saso R., Kulkarni S., Mitchell P. et al.: Secondary myelodysplastic syndrome/acute myeloid leukaemia following mitoxantrone – based therapy for breast carcinoma. *British Journal of Cancer* (2000) 83(1), 91-94
22. Travis L. B., Curtis R. E., Storm H. et al.: Risk of second malignant neoplasms among long – term survivors of testicular cancer, *Journal of the NCI*, Vol. 89, No 19, October 1, 1997
23. Wysowski D. K., Honig S. F., Beitz J.: Uterine sarcoma associated with tamoxifen use. *N.Engl.J.Med*, Vol 346 No 23. June 6,2002 1832-33