

Pozdní endokrinologické komplikace onkologické léčby

Endocrine late effects of cancer treatment

Kosák M.

Interní klinika 1. LF UK a ÚVN, Praha

Souhrn

Východiska: Endokrinologické poruchy jsou jednou z častých pozdních komplikací onkologické léčby v dětství i dospělosti. Výskyt je častější u pacientů, kteří podstoupili onkologickou léčbu v dětství. U těch je odhadovaná prevalence mezi 20–50 %. Se zlepšující se léčbou přibývá jedinců s anamnézou podstoupené onkologické léčby, a tedy jedinců, kteří jsou potenciálně ohroženi rozvojem endokrinologických poruch. U dospělých je ve srovnání s dětmi prevalence poruch nižší, nicméně i zde jsou endokrinologické komplikace relativně časté, avšak diagnostice je v dospělosti věnována menší pozornost. Endokrinologické poruchy jsou možnou komplikací prakticky všech léčebných modalit používaných v onkologii (radioterapie, chemoterapie, imunoterapie). Z hlediska typu poruch jde zejména o hypofunkční a – vzácněji – hyperfunkční stavy a sekundární nádory, a to zejména radioterapií indukované nádory štítné žlázy. Nevýhodou endokrinologických poruch jsou často nespecifické a pomalu se rozvíjející symptomy. K včasnému odhalení je tak třeba kromě klinického vyšetření se zhodnocením přítomnosti možných klinických projevů také provádět pravidelné laboratorní vyšetření. Míra rizika rozvoje endokrinologických poruch se liší a závisí na řadě faktorů, mj. na věku, v jakém jedinec léčbu podstoupil, typu léčby, dávce radiace, typu chemoterapie atd. Na základě těchto údajů je třeba zhodnotit míru rizika vzniku endokrinologických poruch a ideálně ve spolupráci s endokrinologem věnujícím se této problematice stanovit individualizovaný plán sledování pacienta, který umožní časnou detekci poruch. Výhodou endokrinologických následků je, že pokud jsou řádně a včas diagnostikovány, jsou relativně snadno léčitelné a umožňují často plnou restituci stavu. **Cíl:** Cílem článku je podat stručný přehled o širokém spektru možných endokrinologických komplikacích onkologické léčby, jejich diagnostice a léčbě se záměrem zvýšit povědomí o této problematice mezi lékaři pečujícími o pacienty s onkologickými onemocněními.

Klíčová slova

endokrinologické pozdní komplikace – hypopituitarismus – hypogonadismus – sekundární nádor

Autoři deklarují, 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 recommendation for biomedical papers.



MUDr. Mikuláš Kosák, Ph.D.
Interní klinika 1. LF UK a ÚVN Praha
U vojenské nemocnice 1200
169 02 Praha 6
e-mail: mikulas.kosak@uvn.cz

Obdrženo/Submitted: 18. 4. 2021

Přijato/Accepted: 16. 6. 2021

doi: 10.48095/ccko2021440

Summary

Background: Endocrine disorders are one of the common late complications of cancer treatment in childhood and adulthood. The incidence is more common in individuals who underwent oncology treatment in childhood in whom the estimated prevalence of these disorders is 20–50%. With improving treatment, there is an increasing number of people with a history of cancer treatment and thus persons who are potentially at risk of developing endocrine disorders. In adults, the prevalence of disorders is lower compared to those who had treatment in their childhood; however, endocrinological complications are relatively common even here, although the diagnosis is given less attention in adults compared to children. Endocrine disorders are possible complications of practically all treatment modalities used in oncology (radiotherapy, chemotherapy and immunotherapy). In terms of the type of disorders, these mainly include hypofunction or – more rarely – hyperfunction of the endocrine glands and secondary endocrine neoplasms, especially radiotherapy-induced thyroid tumors. The disadvantages of endocrine disorders are often non-specific and slowly developing symptoms. In addition to a clinical examination with an assessment of the presence of possible clinical manifestations, regular laboratory tests should also be performed to allow for early detection. The level of risk of developing endocrine disorders varies and depends on a number of factors, including the age at which the individual underwent treatment as well as the type of treatment: radiation dose, type of chemotherapy, etc. Based on these data, individualized monitoring plan for the individual needs should be made, allowing an early detection of these disorders. The advantage of endocrinological consequences is the fact that if properly and timely diagnosed, they are relatively easy to treat and the treatment often allows for full restitution of the condition. **Purpose:** The purpose of this article is to present a brief overview about broad spectrum of various possible endocrine complications of cancer treatment, how to diagnose and treat them, aiming to increase awareness about this topic among the health care professionals who treat these patients.

Key words

endocrine late effects – hypopituitarism – hypogonadism – secondary neoplasm

Úvod

Se zvyšující se účinností onkologické léčby u řady onkologických onemocnění stoupá počet pacientů, kteří přežívají déle než 5 let od stanovení diagnózy. Toto (spolu s rozšiřujícím se spektrem farmakoterapie vč. léčby biologické) vede k nárůstu počtu pacientů, u kterých dochází k rozvoji pozdních následků onkologické léčby. K těm kromě celé řady dalších patří i následky endokrinní. Četnost výskytu endokrinních následků dosahuje až 50 % u skupiny pacientů s anamnézou onkologického onemocnění v dětství [1]. Pro pediatrické pacienty existuje více údajů a pro některé komplikace i doporučení pro sledování a léčbu. Jsou také dostupná data z registrů pacientů, kteří byli v dětství léčeni pro nádorová onemocnění, např. The North American Childhood Cancer Survivor Study [2]. Pro dospělé jedince je dostupných dat méně a prakticky až na některé výjimky, jako jsou např. doporučení pro sledování pacientů s anamnézou Hodgkinova lymfomu [3], resp. doporučení české Kooperativní lymfomové skupiny [4], chybí závazná doporučení odborných společností, která by zahrnovala systematické doporučení sledování možných pozdních endokrinních následků léčby. Přestože je dospělých pacientů s onkologickým onemocněním výrazně více, u části pacientů vzhledem k naději dožití

pozdní následky onkologické léčby nevzniknou. Na druhou stranu ale se zvyšující se střední délkou života stoupá počet jedinců, kteří podstoupili v minulosti onkologickou léčbu, a mají tedy riziko rozvoje pozdních následků.

Kromě pozdních následků existuje celá řada časných endokrinních komplikací, mezi které patří např. komplikace spojené s léčbou checkpoint inhibitory. Mezi časté následky patří endokrinní poruchy, které vznikají obvykle v průběhu prvních 12 týdnů léčby, ale mohou vzniknout i s delším časovým odstupem [5]. Proto je na tyto poruchy v průběhu léčby třeba myslet a pacienty monitorovat klinicky i laboratorně. Mezi endokrinní poruchy, které checkpoint inhibitory mohou vyvolávat, patří poruchy funkce hypofýzy, štítné žlázy a vzácněji i jiných žláz vnitřních sekrecí, např. až fulminantně probíhající autoimunitní diabetes mellitus.

Epidemiologie

Incidence zhoubných nádorových onemocnění postupně narůstá a odhaduje se, že v roce 2025 bude zhoubné nádorové onemocnění diagnostikováno u cca 20 mil. pacientů [6]. Naproti tomu mortalita na nádorová onemocnění klesá a ruku v ruce s tím stoupá počet lidí s anamnézou vyléčeného nádorového onemocnění. Pozdními efekty jsou ohroženi zejména jedinci s nádorovým onemocně-

ním v dětském věku. Tato skupina představuje < 1 % nádorových onemocnění, ale se zlepšující se účinností onkologické léčby dětských nádorů stoupá počet dospělých, kteří byli v dětství úspěšně léčeni pro nádorové onemocnění. Odhaduje se, že v Evropě v současnosti žije těchto jedinců asi 300–500 000 [7].

Etiopatogeneze endokrinních poruch

K poruše endokrinních orgánů v důsledku léčby nádorových onemocnění může dojít celou řadou mechanismů. Kromě přímého poškození při chirurgické léčbě jde např. o neúmyslné odstranění žlázy s vnitřní sekrecí či poškození jejich cévního zásobení.

Samostatnou kapitolu představuje hormonální léčba nádorů, např. léčba karcinomu prsu inhibitory aromatázy či androgen deprivační léčby karcinomu prostaty. Tyto modalitativy vedou k rozvoji komplikací daných samotných mechanismem této léčby. Do této skupiny patří i možný vliv exogenních steroidů používaných v onkologii v celé řadě indikací, které mohou kromě celé řady metabolických komplikací vést k útlumu osy hypothalamus-hypofýza-nadledviny (hypothalamic pituitary adrenal axis – HPA) s dlouhodobým funkčním (terciárním) hypokortikalizmem.

Radioterapie způsobuje poruchy funkce endokrinních žláz několika me-

chanizmy. Kromě přímého poškození buněk vede radioterapie k poruše cévního zásobení prostřednictvím vaskulární degenerace, trombózy, indukci chronického zánětu a fibrotizací. V dlouhodobém horizontu dochází k atrofizaci žlázy s rozvojem deficitu až v odstupu desítek let po expozici. Dalším možným nežádoucím účinkem radioterapie na endokrinní žlázy je možné zvýšení rizika sekundárních nádorů. To jak vlivem chromozomálních poškození, tak možnými změnami v oxidačním stresu a poruchou reparačních mechanismů DNA. K tomuto poškození dochází v orgánech, které jsou cílem radioterapie, ale i jako vedlejší poškození v blízkých strukturách, které jsou v radiačním poli. Riziko vzniku sekundárních, radioterapií indukovaných nádorů je determinováno několika faktory. Jde o faktory dané léčebnou modalitou, konkrétně se jedná o celkovou dávku, ozařovací plán (dávkování) a event. vliv další léčby (chemoterapie) a patientské faktory, konkrétně věk a genetickou predispozici [8]. Obecně lze říci, že větší riziko pro vznik sekundárních, radioterapií indukovaných nádorů mají děti, což je jednak dáno větší citlivostí endokrinních žláz na možné inzulty v době vývoje a jednak delší předpokládanou dobou dožití [9]. Tato skutečnost se odráží i v doporučení pro sledování, kdy např. u dětí s anamnézou radioterapie krku je doporučeno celoživotní sledování pro možný rozvoj sekundární neoplazie. Z hlediska vztahu dávky a rizika rozvoje hypofunkce či rizika vzniku sekundárních nádorů štítné žlázy lze zjednodušeně říci, že nižší dávky jsou spojené s rizikem vzniku sekundárních nádorů a vysoké dávky s rizikem hypofunkce (a nižším rizikem sekundární malignity).

Chemoterapie může vést k akutním či pozdním poruchám funkce endokrinních žláz. Pokud je mechanismem působení poškození DNA nádorových buněk, může stejným mechanismem dojít i k poškození žláz s vnitřní sekrecí. Kromě toho se mohou na toxicitě některých forem chemoterapie pro endokrinní žlázy podílet i vzestup volných radikálů a snížení oxidační kapacity s následným negativním efektem na endokrinní orgány [10].

Přesný mechanismus, jakým checkpoint inhibitory vyvolávají poruchy funkce žláz s vnitřní sekrecí, není přesně znám, nicméně na základě *in vitro* studií se předpokládá, že se na jejich vzniku podílejí dva mechanismy: buněčná imunitoxicity závislá na protilátkách a efekt komplementu [5].

Pozdní následky onkologické léčby jsou dále diskutovány dle jednotlivých postižených orgánů.

Hypotalamo-hypofyzární jednotka

Poruchy hypotalamo-hypofyzárních funkcí jsou možnými komplikacemi léčby nádorů CNS, a to zejména po radioterapii hlavy. Poškozena může být jakákoliv část adenohipofýzy a může tak dojít k deficitu jednoho či všech hormonů. Kromě hypopituitarizmu může být následkem onkologické léčby také hyperprolaktinémie či předčasná puberta. Poruchy navozené chemoterapií byly popsány jako kazuistiky a jednalo se o poruchy sekrece růstového hormonu (growth hormone – GH) či tyreotropního hormonu (thyroid-stimulating hormone – TSH). Není obecně přijímáno za prokázané, že by některá chemoterapie vedla k poruše hypofyzárních funkcí.

Relativně často je porucha funkce hypofýzy pozorována u jedinců léčebných imunologickou léčbou, konkrétně checkpoint inhibitory. Zejména protilátka proti CTLA-4 ipilimumab je spojena s relativně vysokým výskytem hypofyzitid manifestujících se charakteristicky rozvojem centrálního hypokortikalizmu. Incidence hypofyzitid při léčbě ipilimumabem je uváděna 9–13 %, přičemž na rozdíl od ostatních typů hypofyzitid je vyšší výskyt pozorován u mužů [5]. Pro checkpoint inhibitory indukovanou hypofyzitidu je charakteristický izolovaný deficit adrenokortikotropního hormonu (adrenocorticotropic hormone – ACTH) se sekundárním hypokortikalizmem. Poruchy ostatních os (tyotropní a gonadotropní) někdy vznikají spolu s deficitem ACTH, ale podstatně méně často, a na rozdíl od hypokortikalizmu, který je dle dosavadních pozorování ireverzibilní, může u poruch ostatních os dojít v dalším sledování k úpravě. K rozvoji poru-

chy dochází v různém časovém odstupu od zahájení léčby (týdny až měsíce). Protože symptomy hypokortikalizmu jsou značně nespecifické, je třeba pacienty v průběhu léčby pravidelně laboratorně monitorovat stanovením ranní hladiny sérového kortizolu s cílem časně detekce této poruchy. Na možnost hypokortikalizmu je také třeba pomýšlet vždy, když pacient léčený checkpoint inhibitory rozvine příznaky této poruchy (slabost, únava, artralgie, nauzea, zvracení) či při zjištění hyponatremie. Léčba spočívá v léčbě kortikoidy v běžných substitučních dávkách. Vyšší dávky methylprednisolonu jsou indikovány pouze výjimečně při expanzivně se chovající hypofyzitidě s útlakem struktur zrakové dráhy s odpovídajícími klinickými příznaky (výpadky v zorném poli, cefalea). V těchto indikacích je také třeba provést zobrazovací vyšetření (MRI) k ozřejnění rozsahu postižení. V ostatních případech, kdy došlo pouze k poruše funkce hypofýzy, není zobrazovací vyšetření nezbytné. Vzhledem k tomu, že jde o ireverzibilní poruchu, která je řešitelná substituční léčbou, není rozvoj hypokortikalizmu při léčbě checkpoint inhibitory indikací k ukončení léčby a po odeznění symptomů, které je po zahájení kortikoterapie obvykle promptní, lze v onkologické léčbě dále pokračovat.

Nejčastější modalitou vedoucí k rozvoji pozdních následků na funkci hypotalamo-hypofyzární jednotky je radioterapie. Kromě radiace pro intrakraniální tumory může jít o iradiaci okolních struktur, kdy je selární oblast v radiačním poli. Jde např. o spinální nádory či nádory hlavy a krku (např. nádory nazofaryngu či epifaryngu). Radioterapie hlavy nízkými dávkami v dětství, např. u akutní lymfoblastické leukemie či celotělové ozáření v rámci přípravy na transplantaci kostní dřeně, může vést k poruše hypofýzy, a to zejména deficitu růstového hormonu. K poruše může dojít jak na úrovni hypotalamu, tak hypofýzy, přičemž hypotalamus je radiosenzitivnější [11–13].

Přesný patogenetický mechanismus vzniku dysfunkce hypotalamu není znám, nicméně předpokládá se možné vaskulární poškození či přímé poškození buněk hypotalamických jader vedoucí k postupnému rozvoji poruchy.

Deficit alespoň jednoho z hypofyzárních hormonů vzniká v průběhu 25 let od proběhlé radioterapie u > 50 % pacientů. K poklesu sekrece hypofyzárních tropních hormonů dochází postupně, a nejde tedy o náhle vzniklý deficit [14]. Dávky < 30 Gy mohou vést k rozvoji deficitu růstového hormonu; vyšší dávky, zejména > 40 Gy, mohou vést k rozvoji deficitu i ostatních hypofyzárních hormonů. Riziko rozvoje hypofyzárních poruch po radioterapii je determinováno několika faktory. Uplatňuje se věk při ozáření [15] a způsob ozáření (frakcionace, dávka). Deficit GH je nejčastější poruchou hypofýzy vzniklé po radioterapii. V dětském věku je prevalence deficitu uváděna v rozmezí 50–100 %. Po radioterapii v dospělosti je výskyt deficitu GH nižší (pravděpodobně je to podmíněno větší citlivostí GH secernujících buněk v dětském věku) a je uváděn cca ve 30 % po radioterapii mozkových nádorů [14,16], nicméně při radioterapii vysokými dávkami, jako např. při léčbě karcinomů nazofaryngu, je výskyt vyšší a dosahuje až 63,5 % po 5 letech od radioterapie [17]. Porucha sekrece gonadotropinů vedoucí k sekundárnímu hypogonadismu je asociována s dávkami > 30 Gy, přičemž prevalence je cca 35 %. Sekrece ostatních hypofyzárních hormonů je postižena méně často. Deficit ACTH vedoucí k hypokortikalizmu s potenciálně fatálními důsledky při jeho nerozpoznání se může rozvinout až několik dekád po ozáření a dle některých prací postihne až 30 % pacientů. Klinický významný deficit je však méně častý s prevalencí do 10%. Porucha sekrece ACTH obvykle nevzniká izolovaně a riziko stoupá s přítomností deficitů ostatních os (typicky vzniká u jedinců s již přítomným centrálním hypogonadismem a deficitem růstového hormonu). Deficit TSH vedoucí k sekundární hypotyreóze je z hlediska četnosti nejméně častá porucha a její výskyt po radioterapii je odhadován na cca 10 %. Výskyt je častější při vyšších dávkách (> 30 Gy) [18] a podobně jako deficit ACTH je jako izolovaný deficit vzácný; obvykle se vyskytuje u pacientů s poruchou dalších os. V případě, že v radiačním poli byla i štítná žláza, může vznikat kombinovaná porucha (primární i sekundární hypotyreóza).

V dětském věku může radioterapie vést k předčasné pubertě, a to i po relativně nižších dávkách (> 18 Gy), přičemž jedinci, kteří byli léčeni vyššími dávkami (> 30 Gy), mají následně vyšší riziko rozvoje hypogonadotropního hypogonadizmu [19]. Další možnou poruchou je hyperprolaktinemie, která bývá obvykle mírná a někdy pouze přechodná. Důsledkem hyperprolaktinemie ovšem může být funkční centrální hypogonadismus a v takových případech je třeba někdy hyperprolaktinemii léčebně ovlivňovat.

Z hlediska organizace péče, resp. endokrinologické dispenzarizace je třeba si uvědomit, že k rozvoji poruchy hypofýzy po radioterapii dochází na rozdíl od pooperačních poruch, které se rozvíjejí ihned či poměrně krátce po výkonu, s různě dlouhou latencí, někdy až mnoho let po ozáření. Většina deficitů vznikne v průběhu prvních 5 let po radioterapii s mediánem pro vznik deficitu GH 3,3 roku, pro deficit gonadotropinů 3,9 roku, ACTH 4,6 roku a TSH 5,9 roku [20]. Nicméně pozdější rozvoj deficitu či progresse oligosymptomatické parciální poruchy v úplný deficit nelze vyloučit.

Symptomy deficitu hypofyzárních hormonů jsou do značné míry nespecifické. Kromě poruchy sexuálních funkcí, které do určité míry specifické jsou, jde o symptomy, které mohou být snadno přisouzeny jiným obtížím, a endokrinologická příčina tak může být často řadu let nerozpoznána. Je tedy třeba po těchto symptomech u pacientů s anamnézou radioterapie zasahující oblast hypofýzy aktivně pátrat a příp. provést příslušná vyšetření. Optimálním postupem je odeslání pacientů s rizikem vzniku hypopituitarizmu do endokrinologického centra věnujícího se diagnostice hypofyzárních poruch, kde je na základě vstupního vyšetření a posouzení míry rizika rozvoje deficitu stanoven plán dalšího sledování. U pacientů s vyšším rizikem (dávka > 30 Gy) obvykle volíme roční interval kontrol. Při nižších dávkách pak pacienty kontrolujeme v delších intervalech. Z hlediska terapeutického se postupy v principu neliší od substituce hypopituitarizmu z jiných příčin. Z hlediska prognózy je samozřejmě nejdůležitější včas odhalit možný deficit ACTH či TSH, jejichž nerozpoznání může mít závažné

až letální následky. Diagnostika je v případě podezření na centrální hypokortikalizmus někdy možná stanovením hladiny sérového kortizolu, nicméně ani zdánlivě normální hodnota nemusí deficit plně vylučovat, a proto je k vyloučení často nutné provést dynamický test. V diagnostice centrální hypotyreózy se řídíme hladinou volného tyroxinu (free T4), neboť stanovení samotné hladiny TSH je pro diagnostiku této poruchy nevhodné (může být snižena, normální, či dokonce lehce zvýšená). V diagnostice poruch gonadotropní osy pátráme u mužů po symptomech deficitu testosteronu (erektilní porucha, pokles libida, snížená svalová síla, dysforie) a u žen po příznacích deficitu estrogenů (sekundární amenorrhea, pokles libida). Laboratorní diagnostika spočívá ve stanovení hladiny gonadotropinů spolu s hladinou testosteronu v ranních hodinách u mužů, resp. hladiny estradiolu u žen. Zda má pacient deficit růstového hormonu, lze v dospělosti odhadovat na základě příznaků, které jsou ovšem rovněž velmi nespecifické. Nicméně zda má pacient těžký symptomatický deficit GH, a tedy zda bude profitovat z případné substituční léčby, lze zjistit pomocí dotazníků zaměřených na symptomy deficitu růstového hormonu (např. dotazník Adult Growth Hormone Deficiency Assessment – AGHDA). K laboratornímu potvrzení deficitu růstového hormonu je třeba provést dynamické stimulační testy, neboť bazální hodnotu GH ani inzulinu podobný růstový faktor 1 (insulin-like growth factor 1 – IGF-1) nelze pro stanovení diagnózy spolehlivě použít. V případě, že jeden test potvrdí přítomnost deficitu, je vhodné provést druhý, konfirmační test. Tato ne zcela jednoduchá vyšetření má samozřejmě smysl provádět pouze v situaci, kdy zvažujeme, že by pacient byl potenciálně kandidátem pro léčbu růstovým hormonem. Bezpečnost léčby růstovým hormonem u pacientů s anamnézou malignity je stále předmětem debat, ale dle dostupných dat z registrů není samotná anamnéza onkologického onemocnění kontraindikací k podávání GH. V případě, že pacient nemá aktivní nádorové onemocnění, nezvyšuje léčba GH riziko recidivy nádorového onemocnění [21–23]. Samozřejmě

k léčbě přistupujeme s odstupem od skončení léčby a pouze pokud proti ní nemá ošetřující onkolog námitky.

Štítná žláza

Vlivem onkologické terapie může dojít k poruchám funkce štítné žlázy. Nejčastěji se jedná o hypofunkci, které někdy předchází hyperfunkční fáze. Kromě časné vzniklých poruch vyvolaných léčbou checkpoint inhibitory či inhibitory tyrozinkinázy se v rámci pozdních následků jedná zejména o poruchy vzniklé jako následek radioterapie. Riziko stoupá se zvyšující se dávkou radiace a objemem štítné žlázy, která je danou dávkou zasažena. S nižší dávkou riziko klesá, ale i tak nelze vliv zcela vyloučit. Kromě přímého poškození se zvažuje možná indukce autoimunity [24]. V případě, že radiační pole zasahuje oblast hypofýzy i štítné žlázy, může někdy dojít ke vzniku kombinované poruchy (centrální i periferní porucha). To může činit problémy v diagnostice hypotyreózy, kdy je třeba hodnotit zejména hladiny volných hormonů, a nikoliv TSH. Hladinou volného tyroxinu se pak také řídíme při monitoraci léčby levotyroxinem.

Chemoterapie obvykle k poruchám funkce štítné žlázy nevede. Výjimkou jsou vzácné případy vzniklé po léčbě alkylačními látkami či po kombinaci léčby vinkristinem v kombinaci s cisplatinou. Stejně jako u ostatních endokrinních žláz i v případě štítné žlázy platí, že při použití radioterapie v dětství je riziko vzniku poruch funkce štítné žlázy větší než v dospělosti. Hypotyreóza je také častou komplikací po transplantaci kostní dřeně, přičemž nejsilnějším prediktivním faktorem je anamnéza celotělového ozáření. Riziko vzniku autoimunitního onemocnění štítné žlázy také stoupá v případě, pokud měl toto onemocnění donor [25]. V dospělosti je riziko poruchy funkce štítné žlázy zvýšené u jedinců po radioterapii hlavy a krku ať již z indikace nádoru nazofaryngu, či jiných karcinomů v oblasti hlavy či krku či lymfomu. Z hlediska dynamiky dochází k rozvoji poruchy v průběhu měsíce i několika desítek let po léčbě. První kontrola funkce štítné žlázy po radioterapii by měla následovat cca po 6 měsících a dále v pravidelných roč-

ních intervalech či při rozvoji symptomů hypotyreózy.

Poruchy funkce štítné žlázy patří mezi nejčastější nežádoucí účinky imunoterapie checkpoint inhibitory. Patogenetickým mechanismem, který vede k poruše štítné žlázy, je nejčastěji destruktivní tyreoiditida, která se typicky manifestuje hyperfunkční fází s následným návratem do eutyreózy či rozvojem hypotyreózy. Z hlediska incidence je nejčastěji pozorována při léčbě anti-PD-1 a výskyt je ještě vyšší, pokud je použit v kombinaci s anti-CTLA-4 [5]. Porucha funkce štítné žlázy obvykle vzniká v průběhu prvních týdnů až měsíců léčby. Fáze tyreotoxikózy, pokud je přítomna, obvykle trvá několik týdnů a je na rozdíl od jiných příčin hypertyreózy obvykle oligo-asymptomatická. Vzhledem k patogenetickému mechanismu poruchy (destruktivní tyreoiditida) není tento stav indikací k léčbě tyreostatiky a obvykle postačí léčba betablokátory k ovlivnění možných kardiovaskulárních projevů zvýšených hladin hormonů štítné žlázy. Naopak pokud má pacient výrazné symptomy tyreotoxikózy, je třeba pomýšlet i na další možné příčiny vč. Gravesovy-Basedowovy choroby. Hypotyreóza při léčbě checkpoint inhibitory vzniká rovnou či po přechodu hyperfunkční fázi. Léčba spočívá v substituční léčbě levotyroxinem. Poruchy funkce štítné žlázy, zejména pokud jsou včasné detekovány pravidelným laboratorním screenin- gem, jsou obvykle dobře terapeuticky zvládnutelné a až na výjimky nejsou důvodem k přerušování onkologické léčby. Hypotyreóza je také poměrně častou komplikací léčby inhibitory tyrozinkinázy, a to cca ve 40 % [26,27], s poměrem 27 % pro klinicky významnou hypotyreózu definovanou jako TSH > 10 mIU/l a 13 % pro subklinickou hypotyreózu s TSH v rozmezí 5–10 mIU/l. Rozvoj hypotyreózy je asociován s lepší terapeutickou odpovědí na léčbu inhibitory tyrozinkinázy [27].

Sekundární nádory štítné žlázy

Po radioterapii proběhlé zejména v dětství a adolescenci stoupá riziko vzniku nezhoubných uzlů, ale i zhoubných nádorů štítné žlázy. Jedná se o pozdní následky radiace, které se objevují s latencí

min. 5–10 let od léčby, ale mohou vzniknout až několik desítek let po radioterapii; max. po 20–35 letech [28]. Riziko je největší ve věkové skupině do 4 let a se stoupajícím věkem, v kterém byl pacient ozařován, riziko vzniku nádoru klesá. Dalším rizikovým faktorem pro vznik sekundárních nádorů štítné žlázy je pohlaví, s vyšší incidencí u žen. Riziko je také závislé na dávce, přičemž lze zjednodušeně říci, že se zvyšující se dávkou, s kterou stoupá riziko rozvoje hypotyreózy, klesá riziko vzniku sekundárních malignit štítné žlázy, ale zcela se nenormalizuje ani při vysokých dávkách. Stejně tak nelze určit „bezpečnou dávku“, která by riziko nezvyšovala. Maximální riziko sekundární malignity štítné žlázy je spojeno s dávkami mezi 10–30 Gy.

Histologicky nejčastějšími maligními nádory štítné žlázy indukovanými radioterapií jsou papilární karcinomy. Terapeutické postupy se v zásadě neliší od sporadických nádorů, i když při anamnéze radioterapie zasahující štítnou žlázu častěji již iniciálně volíme totální tyreidektomii i v situacích, kdy bychom jinak jako iniciální léčebný postup volili hemityroidektomii [29].

Celoživotní sledování je indikované u pacientů, kteří podstoupili radioterapii zasahující štítnou žlázu, a to zejména u jedinců s vysokým rizikem, tj. těch, kteří podstoupili léčbu v dětském věku. Přesnou věkovou hranici lze těžko určit, ale např. jedinci léčení radioterapií pro ne Hodgkinský lymfom zasahující oblast krku ve věku ≤ 25 let měli zvýšené riziko vzniku sekundárního karcinomu štítné žlázy ve srovnání s jedinci, kteří radioterapii nepodstoupili, či ji podstoupili ve vyšším věku [30]. Neexistuje shoda na schématu (intervalu sledování) ani modalitě. Je zřejmé, že sonografie vykazuje výrazně vyšší citlivost v záchytu uzlů ve srovnání s palpačním vyšetřením, nicméně na druhou stranu se tak zvyšuje záchyt benigních uzlů, které se také u jedinců s anamnézou radioterapie vyskytují s vyšší frekvencí, což kromě indukce dalších vyšetření (opakované sonografické kontroly, tenkojehlová biopsie) může vést k vyvolání obav pacienta z možné další malignity. Zejména u pacientů s vysokým rizikem (radioterapie krku v časném dětském věku) je dopo-

ručováno častější vyšetření zobrazovací metodou, tj. screeningovou sonografií, v intervalu 2 let. Naproti tomu u jedinců s nižším rizikem může být sonografie každých 5 let dostatečná. I zde je tedy třeba individuálně zhodnotit pacientova rizika a stanovit plán dalšího sledování.

Je také těžké zcela odlišit i jiné možné vlivy, neboť vyšší výskyt nádorů štítné žlázy byl pozorován např. u jedinců s lymfomem léčených rituximabem [31]. Vyšší výskyt nádorů štítné žlázy je také popisován u jedinců s anamnézou karcinomu prostaty, plic, hepatocelulárního karcinomu či karcinomu žaludku. Riziko stoupá také po transplantaci kostní dřeně, a to přibližně 3× ve srovnání s ostatní populací, přičemž toto riziko je dále zvýšeno při použití radiace v rámci hematologické léčby.

Příštitná tělíska

Specifickou komplikací onkologické léčby představuje radioterapií indukovaná hyperparatyreóza. Přesný patogenetický mechanismus není v tomto případě jasný, ale zvýšený výskyt primární hyperparatyreózy byl pozorován i ve skupinách po radioterapii pro benigní onemocnění (TBC cervikální lymfadenitida, kožní hemangiomy či akné vulgaris). K rozvoji poruchy dochází s dlouhým časovým odstupem, často s odstupem po vzniku poruchy štítné žlázy a pravděpodobně je zde závislost na dávce, kdy při vyšších dávkách dochází k rozvoji této komplikace časněji [32]. Po radioterapii krku vysokými dávkami byla rovněž pozorována hypoparatyreóza, a to zejména v prvních 5 letech po léčbě, např. u pacientů po léčbě karcinomu laryngu či hypofaryngu. Hypoparatyreóza jinak vzniká spíše jako časná komplikace po operační léčbě karcinomu štítné žlázy. Diagnostický a léčebný postup u primární hyperparatyreózy se v principu neliší od sporadické formy. Např. německými guidelines je doporučeno celoživotní sledování s kontrolou kalcemie v ročních intervalech. Sledování hladin parathormonu, které může odhalit počáteční, resp. mírnější formy, není obecně doporučováno.

Nadledviny

Primární poruchy funkce nadledvin (adrenokortikální insuficience) jako

pozdní komplikace onkologické léčby jsou vzácné. Častější je sekundární adrenokortikální insuficience, která vzniká po operacích z důvodu tumoru v selární oblasti či po radioterapii zasahující selární oblast, tedy tumoru nazofaryngu či např. paranazálních dutin. Deficit ACTH se obvykle vyskytuje v kombinaci s deficitem ostatních hypofyzárních hormonů a méně častěji izolovaně. Tato problematika je řešena v části věnované hypotalamo-hypofyzárním poruchám. Specifickou problematikou je funkční terciární hypokortikalismus způsobený léčbou exogenními steroidy, které mohou vést k útlumu HPA osy. Vzhledem k frekvenci používání kortikosteroidů v onkologii v širokém spektru indikací je třeba na možnost vzniku této poruchy myslet. Citlivost HPA osy na exogenní steroidy vykazuje poměrně značnou interindividuální variabilitu a u některých pacientů k útlumu této osy nedojde ani při dlouhodobém užívání vyšších dávek kortikosteroidů, zatímco jiní pacienti reagují velmi citlivě. Obecně se uvádí, že k útlumu HPA osy může dojít již při dávkách odpovídajících 7,5 mg prednisonu/den po dobu delší než 3 týdny. Významnější riziko je ale až při dávkách odpovídajících 10–20 mg prednisonu za den. Riziko stoupá, pokud jsou kortikoidy podávány ve večerních hodinách. Klinicky nás na možnost, že by pacient mohl mít iatrogenní útlum endogenní produkce kortizolu vlivem exogenních steroidů, upozorní i příznaky Cushingova syndromu svědčící o vystavení organismu suprafyziologickým dávkám exogenních kortikosteroidů. Zásadní je v této souvislosti připomenout nebezpečí náhlého vysazení, resp. riziko rozvoje hypokortikální krize, pokud je podávání steroidů přerušeno náhle či jejich dávka není adekvátně pomalu redukována. Proto je třeba u všech pacientů s možným útlumem sekrece kortizolu na tuto možnost myslet a v zátěžových situacích pacienty krýt adekvátně zvýšenými dávkami kortikoidů. Při snaze o ukončení dlouhodobé kortikoterapie je třeba dávky velmi pomalu redukovat a před případným úplným vysazením je často třeba provést stimulační test k zhodnocení adrenokortikální rezervy.

Poruchy gonád u mužů

Poruchy gonád mohou být způsobeny jak samotným nádorem, tak i jeho léčbou. Porucha může vznikat jak na úrovni hypotalamu-hypofýzy (sekundární hypogonadismus), tak přímo ve varlatech (primární hypogonadismus). Primární mužský hypogonadismus může vzniknout po operačním výkonu, a to buď kompletní při oboustranné orchiektomii, či parciální, který může vzniknout jako následek jednostranné orchiektomie. Pozdní následky vznikají jako komplikace radiační léčby či vlivem toxického působení některé chemoterapie, přičemž kombinace obou těchto modalit riziko rozvoje poruchy zvyšuje. Poškozené mohou být jednak Leydigovy buňky zodpovědné za produkci testosteronu, jednak buňky zárodečné, jejichž poškození vede k snížení fertility či infertilitě. Klinické projevy deficitu testosteronu se mohou manifestovat chyběním spontánního nástupu puberty v případě, že porucha vznikla v dětství. V dospělosti se tato porucha projeví příznaky deficitu testosteronu, mezi které patří erektilní dysfunkce, snížené libido, psychické poruchy, změny tělesné konstituce či snížená svalová síla. Některé chemoterapie, jako např. cyklofosfamid, vysoké dávky prokarbazinu, chlorambucil či cisplatina, sice k těžkému deficitu testosteronu nevedou, ale parciální poruchu vyvolat mohou. V tab. 1 jsou uvedeny chemoterapie s uvedením míry jejich gonadotoxicity. Chemoterapie deficitu testosteronu obvykle nezpůsobuje a větší negativní efekt má na zárodečné buňky. Nicméně negativní vliv chemoterapie může být potencován radioterapií zasahující gonády, přičemž kombinace těchto modalit riziko poklesu sekrece testosteronu zvyšuje. Radiosenzitivita gonád je v dětství, před nástupem puberty vyšší a dávka > 24 Gy může způsobit hypogonadismus. Po pubertě se tato hranice posouvá na dávku > 30 Gy, přičemž i nižší dávky mohou vyvolat parciální deficit. Unilaterální orchiektomie pro testikulární nádor jako příčina deficitu testosteronu je poměrně vzácná, nicméně v delším časovém odstupu je výskyt této poruchy výrazně vyšší u těch pacientů, kteří byli léčeni zároveň chemoterapií a radioterapií (6 vs. 37 %) [33].

Je také třeba připomenout, že erektilní dysfunkce je nespecifickým sympto- mem, který může (a často bývá) podmi- něn vaskulární či neurologickou příči- nou, přičemž některé typy chemoterapie mohou neuropatii způsobit. Dále se na vzniku těchto poruch mohou podílet operační zákroky v pánevní oblasti či ra- dioterapie. Nezanedbatelnou úlohu hrají i psychické obtíže, které mohou k těmto komplikacím vést. Z hlediska preventiv- ních opatření je třeba na možnost po- škození fertility myslet a v indikovaných případech před zahájením léčby s pa- cientem diskutovat možnost kryopre- zervace spermií.

Poruchy gonád u žen

Poruchy funkce ovarii mohou nastat časně po operaci pro nádorové one- mocnění, ale častěji poruchy nastávají v delším časovém odstupu jako kom- plikace po chemoterapii či radiaci. Po- škození může být kompletní a vést k amenorrhee, která v případě, že léčba proběhla v dětském věku před menar- ché, může být primární. Poškození ale může být částečné se zachovalou pro- dukcí estrogenů a zachovaným men- struačním cyklem, avšak se zvýšením ri- zika rozvoje předčasného ovariálního selhání. Tento pozdní následek terapie je někdy opomíjen, neboť nastává s vel- kým časovým odstupem. S tím je často spojená i snížená fertilita, resp. zkrácení ferti- lního období. Z dat v registrech vy- plývá, že chemoterapie obecně vede k předčasnému ovariálnímu selhání ve věku 40 let v 9,1 %, přičemž rizikové fak- tory zahrnují expozici vyšším dávkám prokarbazinu, transplantaci kostní dřeně a radioterapii [35]. Z dalších rizikových léků je známý negativní, na dávce závislý vliv lomustinu a cyklofosfamidu. Dalším faktorem majícím vliv na pravděpodob- nost otěhotnění je také možný negativní efekt radioterapie na uterus, resp. na jeho cévní zásobení, svalovou elasticitu a endometrium. Radioterapie zasahující uterus tak významně zvyšuje riziko po- ratu, předčasného porodu a nízké po- rodni hmotnosti novorozence.

Léčba alkylačními látkami vede k sní- žené fertilitě a zvyšuje riziko předčas- ného ovariálního selhání a při kombi- naci s radioterapií zasahující gonády

Tab. 1. Vliv chemoterapie na mužské gonády [34].

	Léčivo	Gonadotoxické dávky (v případě, že jsou k dispozici)
Vysoké riziko	mechlorethamin	
	cyklofosamid	> 200 mg/kg v prepubertálním období, > 100 mg/kg v dospělosti, nejvyšší riziko pro trvalou azoospermii 6 000–7 500 mg/m ²
	chlorambucil	> 400 mg vysoké riziko pro trvalou azoosper- mii u dospělých mužů
	karmustin, lomustin	
	busulfan, melfalan	
	prokarbazin	
Střední riziko	cisplatina	V dávce nad 400 mg/m ² způsobuje perma- nentní infertilitu u 50 % dospělých mužů.
	cytosin arabinosid	
	doxorubicin	
	daunorubicin	
Nízké riziko	metotrexát	
	vinblastin	
	vinblastin	
	prednison	
	S-merkaptopurin	

Tab. 2. Vliv chemoterapie na ženské gonády [34].

	Třída	Látka
Vysoké riziko	alkylační látky	mechlorethamin
		cyklofosamid
		melfalan
	neklasické alkylační látky	busulfan
		prokarbazin
		dakarbazin
Střední riziko	těžké kovy	cisplatina
	antimetaboly	cytosin arabinosid
	antracykliny	doxorubicin
	alkylační látky	karmustin, lomustin
	vinca alkaloidy	vinblastin
Nízké riziko	antimetaboly	metotrexát
		5-fluorouracil
	vinca alkaloidy	6-merkaptopurin
		alkylační látky
		mitomycin

dosahuje kumulativní incidence předčasného ovariálního selhání 30 % [36], nicméně nejsou dostupná spolehlivá data k určení gonadotoxické dávky jednotlivých typů chemoterapie [37]. V tab. 2 jsou uvedeny některé typy chemoterapie s rozdělením podle míry rizika poškození funkce gonád u žen.

Možnosti prevence poruchy gonád u žen jsou ve srovnání s muži rozdílné. Již před mnoha lety byla rozvíjena myšlenka o možnosti prevence gonadotoxického poškození ovarií jejich farmakologickou supresí. První experimentální práce s použitím analogů gonadoliberinu byly poprvé publikovány v polovině 80. let minulého století [38], nicméně dostupné výsledky nejsou jednoznačné a podobně jako používání hormonální antikoncepce ze stejné indikace tyto postupy nedosáhly obecného přijetí a v doporučeních odborných společností jsou uváděny jako dosud experimentální metody.

Kostní komplikace

Onkologická léčba, ať již v dětství, adolescenci či dospělosti, může být příčinou snížené kostní hustoty. Pro předpoklad, že důsledkem tohoto poklesu je zvýšený výskyt osteoporotických (nízkozátěžových) zlomenin, je nicméně málo důkazů. Na vznik kostních komplikací u jedinců s anamnézou nádorového onemocnění má vliv řada faktorů. Kromě typu a lokalizace původního nádoru se jedná také o typ léčby a event. o přítomnost hormonálních deficitů. Kromě toho se na poklesu kostní hustoty podílejí i nutriční vlivy (kachexie, anorexie) a snížený tělesný pohyb. Na snížení kvality kostí se dále podílejí i další rizikové faktory, jako je kouření, abusus alkoholu, diabetes mellitus či deficit vitamínu D. Jedinci, kteří podstoupili léčbu nádorového onemocnění v dětství, mohou mít sníženou vrcholovou kostní hmotu (tzv. peak bone mass), důsledkem čehož jim hrozí zvýšené riziko fraktur v dospělosti.

Jednotlivé léčebné modalita a jejich vliv na skelet

Léčba suprafyziologickými dávkami kortikoidů, které jsou součástí řady léčebných režimů, je známým rizikovým faktorem pro vznik osteoporózy. Negativní vliv na kost se může projevit již po krát-

kodobém užívání, přičemž míra tohoto vlivu samozřejmě závisí na kumulativní dávce a délce podávání kortikoidů. Tyto vlivy jsou min. částečně reverzibilní. Z hlediska délky podávání se negativní vliv může projevit již po 30 dnech [39]. Z hlediska dávky lze uvést kumulativní dávku 9 000 mg prednisolonu, resp. její ekvivalent, přičemž vliv má i typ podávaného kortikoidu s dexametazonem jako nejvíce rizikovým glukokortikoidem z hlediska negativních vlivů na skelet. Poruchy skeletu byly popsány po léčbě vysokými dávkami metotrexátu u dětí. Patogenetickým mechanismem je pravděpodobně snížení proliferace osteoblastů a zvýšení počtu osteoklastů. Metotrexát je také potenciálně nefrotoxický, což se může spolu s navozením hypomagnesemie podílet na poruše skeletu.

Z *in vitro* studií a studií na zvířecích modelech existují důkazy o negativním vlivu celé řady typů chemoterapie na skelet. Negativní efekt byl pozorován u doxorubicinu, etoposidu, vinkristinu, asparaginázy, cyklosporinu, takrolimu a cyklofosfamidu. Jak velký je negativní efekt v klinické praxi, lze obtížně zhodnotit, protože lze obtížně odlišit vliv obvykle konkomitantně probíhajících dalších léčebných postupů (radioterapie, glukokortikoidy).

Radioterapie vede ke zvýšenému riziku fraktur těch částí skeletu, které byly v radiačním poli, pokud dávka převyšuje 40 Gy. Mechanismus, kterým radioterapie vede k poškození kosti, je pravděpodobně poškození lokální cirkulace s negativním vlivem na kostní obrát a remodelaci. Zvýšené riziko fraktur žeber je tak pozorováno u jedinců po radioterapii pro karcinom plic či prsu. Incidence zlomenin žeber u jedinců po radioterapii plic má poměrně široký rozptyl výskytu, a sice 2–21 % [40,41]. Další možnou osteologickou komplikací po radioterapii jsou tzv. pelvic insufficiency fractures, u kterých je radioterapie zasahující skelet pánve známým rizikovým faktorem, a to jak u gynekologických nádorů [42], tak karcinomů prostaty [43].

Kostní komplikace – terapeutická opatření

Jednoznačná data potvrzující efektivitu fyzické aktivity (cvičení) na kostní den-

zitu u jedinců s anamnézou onkologického onemocnění chybějí. Existují práce zkoumající efekt vysokofrekvenční mechanické stimulace ve skupině jedinců ve věku 7–17 let s anamnézou onkologického onemocnění, které naznačují, že jde o efektivní metodu [44] vedoucí k vzestupu BMD. Metaanalýza studií zkoumajících efekt cvičebních programů ve skupinách ohrožených poklesem BMD vlivem onkologické léčby (ženy s karcinomem prsu léčené inhibitory aromatázy či muži s karcinomem prostaty léčení androgen deprivační léčbou) jednoznačný pozitivní efekt na BMD v obvykle měřených lokalizacích nepotvrdila [45]. Nutriční intervence zahrnuje zejména suplementaci vitamínem D a dostatečný příjem vápníku. Pacienti s onkologickou anamnézou v dětství i dospělosti mají často sníženou hladinu vitamínu D, ale není jasné, zda se v tomto významně liší od obecné populace. Stejně tak chybějí data o pozitivním vlivu suplementace hypovitaminózy D na BMD, resp. snížení rizika zlomenin [46,47]. Doporučení k suplementaci vitamínem D u jedinců léčených léčbou potenciálně toxickou pro kost také chybí ve většině doporučení pro sledování dlouhodobých následků onkologické léčby, s výjimkou doporučení Children Oncology Group [48]. Obecně lze ale doporučit při prokázané nízké hladině vitamínu D, resp. u všech rizikových pacientů, suplementaci vitamínem D v dávce 400–800 IU/den spolu s dostatečným příjmem kalcia, který činí 700–1 000 mg denně, a to ideálně přirozenou cestou v potravě. Zkušenosti s použitím antiresorpční léčby vycházejí z jejího používání u populace postmenopauzálních žen a mužů > 50 let. Důkazů o jejím pozitivním vlivu u mladších jedinců je méně. Jednoznačný benefit antiresorpční léčby (bisfosfonáty, denosumab) byl prokázán u žen léčených inhibitory aromatázy a u mužů s karcinomem prostaty na hormonální léčbě. Bisfosfonáty jsou také účinnou léčbou u jedinců léčených glukokortikoidy, i když nejsou dostupná data potvrzující tento efekt na skupině pacientů s anamnézou onkologického onemocnění. Na pacientech s anamnézou transplantace kostní dřeně bylo provedeno několik studií, které po-

tvrdí pozitivní efekt bisfosfonátů na kostní densitu (bone mass density – BMD), i když data, která by potvrdila předpokládaný příznivý efekt na snížení incidence zlomenin, zatím chybí. Z hlediska rizik spojených s touto léčbou je nutné připomenout osteonekrózu čelistí. Jde o vzácnou komplikaci antiresorpční léčby, nicméně její riziko je větší u pacientů s anamnézou radioterapie zasahující oblast hlavy a krku, a tedy zasahující skelet čelistí. U těchto pacientů je proto třeba zdůraznit potřebu preventivních opatření spočívajících v provedení sanace chrupu před zahájením léčby, dodržování dobré ústní hygieny s pravidelnými stomatologickými kontrolami v průběhu léčby [49] a v krytí větších stomatologických zákroků antibiotiky. Osteoanabolická léčba, kterou představuje zejména teriparatid, je efektivní v léčbě postmenopauzální i kortikoidy indukované osteoporózy. Kvůli riziku vzniku osteosarkomu, který byl pozorován ve studiích na animálních modelech, je léčba limitována maximálně na 2 roky a kontraindikována u jedinců s anamnézou radioterapie zasahující skelet a obecně po 5 letech od skončení léčby nádorového onemocnění. Dalším významným rizikovým faktorem pro pokles BMD je deficit estrogenů spojený s předčasným ovariálním selháním. Jak bylo prokázáno, substituce estrogeny vede ke zlepšení kostní density a redukcii rizika zlomenin. Vždy je třeba respektovat kontraindikace použití hormonální substituční terapie (hormone replacement therapy – HRT) u hormon reaktivních nádorů, resp. další obecné kontraindikace pro léčbu HRT. V některých případech, kdy je HRT kontraindikována, lze zvážit léčbu selektivními modulátory estrogenních receptorů, např. raloxifenem. Ten vede k zvýšení BMD a redukuje riziko vertebrálních fraktur, nicméně použití selektivních modulátorů estrogenních receptorů v klinické praxi je omezeno jejich (ne)dostupností na našem trhu.

Negativní vliv na kostní densitu má i těžký deficit GH. Léčba GH vede ke zlepšení BMD v měřených oblastech (L páteř, proximální femur) a pravděpodobně vede k redukcii rizika zlomenin obratlů. U dětských pacientů pak substituce růstovým hormonem pravdě-

podobně pomáhá v průběhu dospívání k dosažení lepší vrcholové kostní hmoty. Podobně jako u ostatních způsobů léčby i zde chybějí práce, které by u subpopulace jedinců s anamnézou nádorového onemocnění prokázaly pozitivní efekt substituce růstovým hormonem na skelet.

Závěr

Se stoupajícím počtem pacientů, kteří podstoupili onkologickou léčbu, se zvyšuje počet pacientů s dlouhodobými následky onkologické léčby, a tedy i následky endokrinnými a metabolickými. S technologickým rozvojem v oblasti radioterapie lze očekávat pokles komplikací navozených touto léčebnou modalitou. Na druhou stranu s rozvojem imunologické léčby je možné očekávat nové komplikace dané imunopatologickými efekty. Pro sjednocení sledování bude třeba na základě dat ze studií vypracovat doporučení pro dispenzarizaci pacientů po onkologické léčbě se stratifikací rizik dle typu nádoru, charakteru léčby, věku a dalších faktorů. Konečným cílem těchto snah by měla být minimalizace výskytu těchto komplikací jejich nejčasnějším záchytem, s co nejlepší rehabilitací pacientů po onkologické léčbě v rámci snahy o změnu vnímání života po prodělaném nádorovém onemocnění – od přežití rakoviny k plnohodnotnému životu po rakovině, s dosažením maximální možné kvality života a maximální redukce následné morbidita a mortality.

Literatura

1. Brignardello E, Felicetti F, Castiglione A et al. Endocrine health conditions in adult survivors of childhood cancer: the need for specialized adult-focused follow-up clinics. *Eur J Endocrinol* 2013; 168(3): 465–472. doi: 10.1530/EJE-12-1043.
2. Robison LL, Mertens AC, Boice JD et al. Study design and cohort characteristics of the Childhood Cancer Survivor Study: a multi-institutional collaborative project. *Med Pediatr Oncol* 2002; 38(4): 229–239. doi: 10.1002/mpo.1316.
3. Hoppe RT, Advani RH, Ai WZ et al. Hodgkin lymphoma version 1.2017, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2017; 15(5): 608–638. doi: 10.6004/jnccn.2017.0064.
4. Belada D, Trněný M, Campr V et al. Diagnostické a léčebné postupy u nemocných s maligními lymfomy. Hradec Králové: HK CREDIT s.r.o. 2018.
5. Chang LS, Barroso-Sousa R, Tolanev SM et al. Endocrine toxicity of cancer immunotherapy targeting immune checkpoints. *Endocr Rev* 2019; 40(1): 17–65. doi: 10.1210/er.2018-00006.

6. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015; 136(5): E359–E386.
7. Winther JF, Kenborg L, Byrne J et al. Childhood cancer survivor cohorts in Europe. *Acta Oncol* 2015; 54(5): 655–668. doi: 10.1002/jc.29210.
8. Kamran SC, Berrington de Gonzalez A, Ng A et al. Therapeutic radiation and the potential risk of second malignancies. *Cancer* 2016; 122(12): 1809–1821. doi: 10.1002/cncr.29841.
9. Kutanzi KR, Lumen A, Koturbash I et al. Pediatric exposures to ionizing radiation: carcinogenic considerations. *Int J Environ Res Public Health* 2016; 13(11): 1057. doi: 10.3390/ijerph13111057.
10. Kaya E, Keskin L, Aydogdu I et al. Oxidant/antioxidant parameters and their relationship with chemotherapy in Hodgkin's lymphoma. *J Int Med Res* 2005; 33(6): 687–692. doi: 10.1177/147323000503300611.
11. Shalet SM. Irradiation-induced growth failure. *Clin Endocrinol Metab* 1986; 15(3): 591–606. doi: 10.1016/s0300-595x(86)80011-1.
12. Shalet SM. Radiation and pituitary dysfunction. *N Engl J Med* 1993; 328(2): 131–133. doi: 10.1056/NEJM199301143280211.
13. Littlefield MD, Shalet SM, Beardwell CG. Radiation and hypothalamic-pituitary function. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1990; 4(1): 147–175. doi: 10.1016/s0950-351x(05)80321-0.
14. Agha A, Sherlock M, Brennan S et al. Hypothalamic-pituitary dysfunction after irradiation of nonpituitary brain tumors in adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(12): 6355–6360. doi: 10.1210/jc.2005-1525.
15. Clement SC, Schouten-van Meeteren AY, Boot AM et al. Prevalence and risk factors of early endocrine disorders in childhood brain tumor survivors: a nationwide, multicenter study. *J Clin Oncol* 2016; 34(36): 4362–4370. doi: 10.1200/JCO.2016.67.5025.
16. Madaschi S, Fiorino C, Losa M et al. Time course of hypothalamic-pituitary deficiency in adults receiving cranial radiotherapy for primary extrasellar brain tumors. *Radiother Oncol* 2011; 99(1): 23–28. doi: 10.1016/j.radonc.2011.02.015.
17. Lam KSL, Tse VKC, Wang C et al. Effects of cranial irradiation on hypothalamic-pituitary function – a 5-year longitudinal study in patients with nasopharyngeal carcinoma. *Q J Med* 1991; 78(286): 165–176.
18. Rose SR, Lustig RH, Pitukcheewanont P et al. Diagnosis of hidden central hypothyroidism in survivors of childhood cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84(12): 4472–4479. doi: 10.1210/jcem.84.12.6097.
19. Chemaitilly W, Sklar CA. Endocrine complications in long-term survivors of childhood cancers. *Endocr Relat Cancer* 2010; 17(3): R141–R159. doi: 10.1677/ERC-10-0002.
20. Kyriakakis N, Lynch J, Orme SM et al. Pituitary dysfunction following cranial radiotherapy for adult-onset nonpituitary brain tumours. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2016; 84(3): 372–379. doi: 10.1111/cen.12969.
21. Ogilvy-Stuart AL, Ryder WD, Gattamaneni HR et al. Growth hormone and tumour recurrence. *BMJ* 1992; 304(6842): 1601–1605. doi: 10.1136/bmj.304.6842.1601.
22. Swerdlow AJ, Reddingius RE, Higgins CD et al. Growth hormone treatment of children with brain tumors and risk of tumor recurrence. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(12): 4444–4449. doi: 10.1210/jcem.85.12.7044.
23. Sklar CA, Mertens AC, Mitby P et al. Risk of disease recurrence and second neoplasms in survivors of childhood cancer treated with growth hormone: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(7): 3136–3141. doi: 10.1210/jcem.87.7.8606.
24. Kikawa Y, Takeuchi M, Sudo M et al. Development of primary hypothyroidism with antithyroglobulin, antiperoxidase, and blocking-type thyrotropin receptor

- antibodies after radiation therapy for neuroblastoma. *J Pediatr* 1996; 129(6): 909–912. doi: 10.1016/s0022-3476(96)70037-9.
25. Sklar C, Boulad F, Small T et al. Endocrine complications of pediatric stem cell transplantation. *Front Biosci* 2001; 6: G17–G22. doi: 10.2741/a714.
26. Kreze A Jr, Stáhalová V, Zadrazilová A et al. Treatment with sunitinib and hypothyroidism – a case report and overview of literature. *Klin Onkol* 2009; 22(4): 176–178.
27. Lechner MG, Vyas CM, Hamnvik OR et al. Hypothyroidism during tyrosine kinase inhibitor therapy is associated with longer survival in patients with advanced nonthyroidal cancers. *Thyroid* 2018; 28(4): 445–453. doi: 10.1089/thy.2017.0587.
28. Iglesias ML, Schmidt A, Ghuzlan AA et al. Radiation exposure and thyroid cancer: a review. *Arch Endocrinol Metab* 2017; 61(2): 180–187. doi: 10.1590/2359-3997000000257.
29. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC et al. American thyroid association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American thyroid association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2016; 26(1): 1–133. doi: 10.1089/thy.2015.0020.
30. Tward JD, Wendland MM, Shrieve DC et al. The risk of secondary malignancies over 30 years after the treatment of non-Hodgkin lymphoma. *Cancer* 2006; 107(1): 108–115. doi: 10.1002/cncr.21971.
31. Tao L, Clarke CA, Rosenberg AS et al. Subsequent primary malignancies after diffuse large B-cell lymphoma in the modern treatment era. *Br J Haematol* 2017; 178(1): 72–80. doi: 10.1111/bjh.14638.
32. McMullen T, Bodie G, Gill A et al. Hyperparathyroidism after irradiation for childhood malignancy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 73(4): 1164–1168. doi: 10.1016/j.ijrobp.2008.06.1487.
33. Huddart RA, Norman A, Moynihan C et al. Fertility, gonadal and sexual function in survivors of testicular cancer. *Br J Cancer* 2005; 93(2): 200–207. doi: 10.1038/sj.bjc.6602677.
34. Gebauer J, Higham C, Langer T et al. Long-term endocrine and metabolic consequences of cancer treatment: a systematic review. *Endocr Rev* 2019; 40(3): 711–767. doi: 10.1210/er.2018-00092.
35. Levine JM, Whitton JA, Ginsberg JP et al. Nonsurgical premature menopause and reproductive implications in survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Cancer* 2018; 124(5): 1044–1052. doi: 10.1002/cncr.31121.
36. Sklar CA, Mertens AC, Mitby P et al. Premature menopause in survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98(13): 890–896. doi: 10.1093/jnci/djj243.
37. van Dorp W, Mulder RL, Kremer LC et al. Recommendations for premature ovarian insufficiency surveillance for female survivors of childhood, adolescent, and young adult cancer: a report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group in collaboration with the PanCareSurFup Consortium. *J Clin Oncol* 2016; 34(28): 3440–3450. doi: 10.1200/JCO.2015.64.3288.
38. Ataya KM, McKanna JA, Weintraub AB et al. A luteinizing hormone-releasing hormone agonist for the prevention of chemotherapy-induced ovarian follicular loss in rats. *Cancer Res* 1985; 45(8): 3651–3656.
39. Orgel E, Mueske NM, Wren TA et al. Early injury to cortical and cancellous bone from induction chemotherapy for adolescents and young adults treated for acute lymphoblastic leukemia. *Bone* 2016; 85: 131–137. doi: 10.1016/j.bone.2016.01.027.
40. Bongers EM, Haasbeek CJ, Lagerwaard FJ et al. Incidence and risk factors for chest wall toxicity after risk-adapted stereotactic radiotherapy for early-stage lung cancer. *J Thorac Oncol* 2011; 6(12): 2052–2057. doi: 10.1097/JTO.0b013e3182307e74.
41. Voroney JP, Hope A, Dahele MR et al. Chest wall pain and rib fracture after stereotactic radiotherapy for peripheral non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2009; 4(8): 1035–1037. doi: 10.1097/JTO.0b013e3181ae2962.
42. Baxter NN, Habermann EB, Tepper JE et al. Risk of pelvic fractures in older women following pelvic irradiation. *JAMA* 2005; 294(20): 2587–2593. doi: 10.1001/jama.294.20.2587.
43. Housman D, Savage C, Zelefsky M et al. Pelvic fracture after radiation therapy for localized prostate cancer: a population based study. *Int J Rad Onc Biol Phys* 2010; 78(3): S64.
44. Mogil RJ, Kaste SC, Ferry RJ Jr et al. Effect of low-magnitude, high-frequency mechanical stimulation on BMD among young childhood cancer survivors: a randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2016; 2(7): 908–914. doi: 10.1001/jamaoncol.2015.6557.
45. Dalla Via J, Daly RM, Fraser SF. The effect of exercise on bone mineral density in adult cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int* 2018; 29(2): 287–303. doi: 10.1007/s00198-017-4237-3.
46. Datta M, Schwartz GG. Calcium and vitamin D supplementation and loss of bone mineral density in women undergoing breast cancer therapy. *Crit Rev Oncol Hematol* 2013; 88(3): 613–624. doi: 10.1016/j.critrevonc.2013.07.002.
47. Datta M, Schwartz GG. Calcium and vitamin D supplementation during androgen deprivation therapy for prostate cancer: a critical review. *Oncologist* 2012; 17(9): 1171–1179. doi: 10.1634/theoncologist.2012-0051.
48. Landier W, Bhatia S, Eshelman DA et al. Development of risk-based guidelines for pediatric cancer survivors: the Children's Oncology Group Long-Term Follow-Up Guidelines from the Children's Oncology Group Late Effects Committee and Nursing Discipline. *J Clin Oncol* 2004; 22(24): 4979–4990. doi: 10.1200/JCO.2004.11.032.
49. Ruggiero S, Gralow J, Marx RE et al. Practical guidelines for the prevention, diagnosis, and treatment of osteonecrosis of the jaw in patients with cancer. *J Oncol Pract* 2006; 2(1): 7–14. doi: 10.1200/JOP.2006.2.1.7.