

DLHODOBÉ NEŽIADUCE ÚČINKY TERAPIE U PACIENTOV VYLIEČENÝCH Z DETSKEJ MALIGNITY

LONG-TERM ADVERSE EFFECTS OF THERAPY IN PATIENTS CURED OF A CHILDHOOD MALIGNANCY

MLADOSIEVIČOVÁ B.¹, KAISEROVÁ E.², FOLTINOVÁ A.², PETRÁŠOVÁ H.¹

¹ ODDELENIE KLINICKEJ PATOFYZIOLÓGIE LFUK, BRATISLAVA

² DETSKÁ ONKOLOGICKÁ KLINIKA LFUK A DFNSP, BRATISLAVA

Súhrn

V ostatných štyroch desaťročiach sa dosiahol výrazný pokrok v liečbe detských malignít. Cena za úspech terapie je vysoká. Približne dve tretiny vyliečených pacientov majú chronický alebo neskorý zdravotný problém a asi tretina pacientov má závažné až život ohrožujúce komplikácie. Pacienti po vyliečení z detského onkologického ochorenia sú ohrození vznikom neskorých alebo dlhotrvajúcich komplikácií - sekundárnych nádorov, kardiotoxicity, pneumotoxicity, endokrinnej dysfunkcie, infertility, muskuloskeletových zmien, neurokognitívneho deficitu a ďalších komplikácií. Za starostlivosť o pacientov s následkami liečby vyskytujúcimi sa 5 a viac rokov po ukončení liečby sú zodpovední lekári rôznych špecializácií, ktorí často nie sú dostatočne informovaní o týchto rizikách. Cieľom tejto práce je oboznámiť zainteresovaných lekárov s potenciálnymi rizikami u bývalých detských onkologických pacientov po ukončení protinádorovej liečby a tiež s najnovšími odporúčaniami pre ich dlhodobé sledovanie a manažment.

Kľúčové slová: bývalí detskí onkologickí pacienti, neskoré následky liečby, dlhodobé komplikácie, odporúčania pre sledovanie.

Summary

Over the last 40 years, great progress has been made in treating childhood cancer. However, the price of success of cancer therapy is high. Following therapy about two thirds of survivors have one chronic or late effect of cancer therapy, with about one third experiencing a serious or life-threatening complications. Survivors of childhood cancer are risk populations for development of late or long-term complications - secondary cancers, cardiotoxicity, pneumotoxicity, endocrine dysfunction, infertility, musculoskeletal abnormalities, neurocognitive deficits and other complications. Patients with late complications occurring after five and more years of completion of therapy are seen by health care professionals of many specialties unfamiliar with this population. The aim of this review is to convey a sense of the potential risks faced by cancer survivors. We also review recently completed recommendations for long-term follow-up and management of these patients.

Keywords: childhood cancer survivors, cancer therapy, late effects of therapy, long-term complications, guidelines for follow-up.

V ostatných štyroch desaťročiach sa päťročné prežívanie detských onkologických pacientov po diagnóze vo vyspelých krajinách zlepšilo z 30% na 80%. Pre porovnanie - v 60-tych rokoch prežívalo viac ako 5 rokov po diagnóze 28% detských pacientov s nádorovým ochorením (1).

V 80-tych rokoch bol jeden z deväťsto mladých dospelých medzi 20. – 45. rokom života bývalý detský onkologický pacient. Podľa odhadu na rok 2010 každý 250-ty človek vo veku 20-45 rokov prekoná nádorové ochorenie počas svojho detstva alebo adolescencie (2).

Podľa rozsiahlej epidemiologickej štúdie, ktorá sledovala výskyt nádorových ochorení a dĺžku prežívania onkologických pacientov v závislosti od veku a geografickej polohy v rámci Európy a na ktorej sa zúčastnilo 80 európskych onkologických centier z 35 krajín, priemerná európska incidencia nádorových ochorení u detí od 70-tych rokov mierne stúpa. Ročný nárast incidence predstavuje 1% u detí a 1,5% u adolescentov (1). Výskyt nádorových ochorení má v skupine adolescentov a mladých dospelých stúpajúci trend

a je vyšší ako v skupine detí, a to aj v Českej republike aj na Slovensku (3, 4, 5).

Približne tretina dlhodobo prežívajúcich bývalých detských onkologických pacientov vo vyspelých krajinách má v súčasnosti menej ako 20 rokov, približne polovica z nich má od 20 do 40 rokov a necelých 20% má viac ako 40 rokov. Z uvedených údajov o výskyte nádorových ochorení a úspechoch ich liečby vyplýva, že v populácii sa rozrastá skupina ľudí v mladom a strednom veku po ukončenej liečbe nádorového ochorenia. U bývalých onkologických pacientov však existuje zvýšené riziko morbidity a predčasnej mortality aj v dôsledku dlhodobých a neskorých nežiaducich účinkov terapeutických postupov. Mortalita je u dlhodobo prežívajúcich detských onkologických pacientov 11krát vyššia ako sa očakávalo (7). Riziko úmrtia z kardiiovaskulárnych príčin je viac ako 8-násobné, a to aj 25 rokov po ukončení liečby.

Niektorí autori považujú za neskoré následky komplikácie alebo nežiaduce účinky spojené s liečbou, ktoré pretrvávajú

alebo sa objavujú po ukončení liečby detskej malignity (4). V prípade kardiotoxicity sa napr. za neskorú kardiotoxicitu považuje tá forma, ktorá sa vyskytuje s odstupom >1 rok po ukončení liečby.

Oeffinger KC a spol. (8) definoval neskoré následky ako chronické alebo neskoro sa vyskytujúce následky, ktoré pretrvávajú alebo sa prejavujú s odstupom > 5 rokov po stanovení diagnózy. Po ukončení liečby sú často nerozpoznané - na subklinickej úrovni. K ich klinickej manifestácii prispieva rast, vývoj, zvýšené požiadavky organizmu počas záťažových situácií (ako sú operácie, infekcie, pôrody, neprimeraná fyzická aktivita) a tiež starnutie (9).

K najčastejším neskorým komplikáciami po liečbe nádorov detského veku patria endokrinné, zmyslové, neurokognitívne, kardiovaskulárne a kostné komplikácie a tiež dentálne problémy. K život ohrozujúcim následkom protinádorovej liečby patria najmä sekundárne malignity, kardiotoxicita a pneumotoxicita (10-16).

U vylicených onkologických pacientov sú časté aj psychosociálne problémy. Psychologické výskumy potvrdzujú, že obdobie po ukončení liečby môže pacientov naplňať rovnakou neistotou a strachom ako obdobie pred jej začatím (17).

V nedávno uverejnenej štúdii týkajúcej sa zdravotného stavu bývalých detských onkologických pacientov Oeffinger KC a spol. zistili, že v skupine 10 397 pacientov s odstupom viac ako 5 rokov od liečby malo 67% pacientov jeden chronický alebo neskorý zdravotný problém, 33% pacientov malo 2 a viac problémov a u 33% pacientov sa vyskytli závažné až životohrozujúce komplikácie (8).

Neskorými následkami sú najviac ohrození pacienti, ktorí boli liečení pre Hodgkinov lymfóm alebo mozgové nádory (18-20). Najväčšia pozornosť sa sústreďuje na neskorú toxicitu po liečbe alkylačnými látkami, antracyklínovými antibiotikami, metotrexátom, bleomycínom, platínovými derivátmi, epipodofylotoxínmi, glukokortikoidmi a na komplikácie po rádioterapii (20,21). Zvlášť nepriaznivé následky liečby sú po transplantáciách krvotvorných kmeňových buniek, po vysokodávkovanej chemoterapii a po rádioterapii (TD>24 Gy) na oblasť CNS.

V ostatných rokoch pribúdajú údaje o neskorých následkoch protinádorovej liečby.

Viaceri onkológovia, ktorí sa starajú o pacientov s onkologickými chorobami diagnostikovanými v dospelosti sa v minulom roku zhodli na tom, že je najvyšší čas pre vypracovanie odporúčaní pre systematickú dlhodobú starostlivosť o týchto pacientov. Východiská pre dlhodobú pozornosť, ktorú je potrebné venovať dospelým onkologickým pacientom po liečbe, predstavuje aj správa vypracovaná autormi Hewitt M a spol. (17). Na problémy dospelých onkologických pacientov sa začína dôslednejšie zameriavať aj American Society of Clinical Oncology (ASCO), National Cancer Institute (NCI), European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) a ďalšie odborné skupiny (22).

U dospelých onkologických pacientov sa najväčšia pozornosť sústreďuje na neskoré následky po liečbe kurabilných malignít, najmä po liečbe karcinómu prsníka vo včasných štádiách. American Cancer Society Behavioral Research Center uskutočňuje v súčasnosti viaceré štúdie týkajúce sa dlhodobej kvality života dospelých onkologických pacientov. Sú to Study of Cancer Survivors – I a II (SCS-I a SCS-

II), ktorých cieľom je sledovanie kvality zdravia a psychosociálnych následkov u dlhodoboprežívajúcich pacientov, a to 1, 2, 5, 10 rokov po diagnóze malignity. Najväčšia štúdia je Study of Cancer Survivors – Family Caregiver (SCS-FC) s takmer 16 000 zúčastnenými.

Najviac štúdií sa však venuje neskorým následkom chemoterapie a/alebo rádioterapie podávanej v detskom veku (23, 24). V minulosti priniesla dôležité správy o neskorých následkoch protinádorovej liečby americká Late Effects Study Group (LESG), v Európe sa v ostatných rokoch rozvíja medzinárodná spolupráca v skupine Early and Late Toxicity Education Committee (ELTEC) a Quality of Life and Late Effects Project.

V roku 1994 sa začala najväčšia štúdia sledujúca dlhodobú kvalitu života detských onkologických pacientov (Childhood Cancer Survivors Study, CCSS). Zúčastňuje sa jej dvadsaťpäť centier v USA a Kanade. CCSS sa zameriava na skupinu 14000 dlhodobo prežívajúcich detských pacientov, u ktorých sa zistila malignita pred 21. rokom života v rokoch 1970-1986. Kontrolnou skupinou je 3500 súrodencov týchto pacientov (7).

Mnohé z poznatkov o neskorých následkoch liečby v tejto a iných štúdiách viedli k modifikácii spôsobov liečby malignít u detí, a to najmä u chorých s priaznivou prognózou a vyhliadkou na dlhodobé prežívanie, resp. vyliečenie. Po doterajšom poznaní rizík sa niektoré liečebné postupy čiastočne modifikovali: napr. pri Hodgkinovej chorobe sa používa menej alkylačných látok, pri štandardne rizikovej akútnej lymfoblastickej leukémii menej epipodofylotoxínov, profylaktické ožiarenie CNS sa robí len pri leukémii s vysokým rizikom postihnutia CNS a pri nehodgkinovských lymfómoch sa rutinne nepoužíva, redukovali sa indikácie rádioterapie pri Hodgkinovom lymfóme a solídnych nádoroch. Definitívny výsledok týchto modifikácií bude však možné zhodnotiť až po viacročnom sledovaní súčasnej populácie detských onkologických pacientov.

Rôzne organizácie a odborné spoločnosti vypracovali viacero odporúčaní pre včasnú diagnostiku a monitorovanie potenciálnych neskorých následkov protinádorovej liečby. Prvé odporúčania pre dlhodobé sledovanie bývalých onkologických pacientov vypracovala v roku 1995 United Kingdom Children's Cancer Study Group (UKCCSG). V súčasnosti bola dokončená ich inovovaná verzia. V roku 1996 predložila podobné odporúčania medzinárodná spoločnosť detskej onkológie - SIOP (Société Internationale d'Onco-logie Pédiatrique) a v roku 1997 Americká akadémia detských lekárov (The American Academy of Paediatrics).

V súčasnosti sa najviac uznávajú odporúčania pre dlhodobé sledovanie pacientov po protinádorovej liečbe v detskom a adolescentnom veku, ktoré uverejnila v r. 2004 Children's Oncology Group (COG) a v tom istom roku aj Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) (16,20). Kontinuálne sledovanie po ukončení protinádorovej liečby by sa malo poskytnúť všetkým pacientom. Niekedy nie je možné pravidelné dlhodobé monitorovanie všetkých vyliečených pacientov (25). Vtedy môže byť užitočná riziková stratifikácia pacientov. Pre pochopenie zložitosti procesov zodpovedných za interindividuálnu variabilitu v odpovedi na liečbu a v rizikovej stratifikácii pacientov po protinádorovej liečbe bude nevyhnutné vziať do úvahy aj detailnejšie poznatky z oblasti farmakogenetiky (26-28).

Slovenské aj české detské onkologické centrá používajú v liečbe jednotlivých malígnt aktuálne medzinárodné liečebné protokoly, ktorých súčasťou sú aj odporúčania na dlhodobé sledovanie pacientov.

Podľa súčasných odporúčaní majú byť pacienti dlhodoboprežívajúci po protinádorovej liečbe v detskom veku pravidelne sledovaní počas celého života. V optimálnej starostlivosti o týchto pacientov sa odporúča:

1. longitudinálny multidisciplinárny prístup
2. kontinuita (zabezpečovaná koordinátorom)
3. osobitne citlivý prístup

V multidisciplinárnom tíme významné miesto patrí onkológom pre detských aj dospelých pacientov, ale tiež aj praktickým lekárom, internistom, kardiológom, endokrinológom, neurológom, gynekológom, hematológom, chirurgom, ortopédom, oftalmológom, rádioterapeutom, stomatológom, psychológom, kvalifikovaným sestram a ďalším.

V súčasnosti je napríklad vo Veľkej Británii v dlhodobom sledovaní v onkologických centrách 84% vyliečených pacientov po protinádorovej liečbe v detstve a dodatočnú odbornú pomoc špecialistov využíva 15% chorých (11). V USA a vo Švédsku navštevuje pravidelné prehliadky viac ako 5 rokov po ukončení protinádorovej liečby približne 40% pacientov (29). Pre sledovanie kvality zdravia a psychosociálnu pomoc bývalým onkologickým pacientom vo vyspelých krajinách vznikajú jednotky pre sledovanie neskorých následkov „Late Effects Clinics“.

Doteraz nebol vypracovaný jednotný program dlhodobej systematickej starostlivosti o bývalých detských a dospelých onkologických pacientov. Diskutuje sa, kto by mal byť koordinátorom tejto úlohy a ako by sa mala financovať. V súčasnosti navrhuje plánované klinické sledovania detský onkológ, neskôr onkológ pre dospelých, pričom sa zohľadňujú odporúčania jednotlivých špecialistov. Na Slovensku sa pacienti sledujú v detských onkologických ambulanciách do ukončenia 18. roku života (resp. do 20. roku – po súhlase Ministerstva zdravotníctva).

V Českej republike je hrađená zdravotná starostlivosť o pacientov vyliečených z nádorov detského veku v rámci detskej onkológie dlhšie - aj po dovŕšení 19. roku života. Autori Kepák a spol. publikovali v Klinickej onkológii (4) konsenzus Univerzitného onkologického centra Masarykovho ústavu v Brne o sledovaní pacientov vyliečených z detskej malignity aj v 3. a 4. decéniu, pričom koordinátorom tohto sledovania je detský onkológ. Podobná situácia je na Klinike detskej hematológie a onkológie v Prahe – Motole.

Vyliečení pacienti sa ďalej odovzdávajú do onkologických centier pre dospelých pacientov a súčasne všeobecným lekárom a lekárom – špecialistom.

V záujme dlhodobého poskytovania kvalitnej zdravotnej starostlivosti bývalým detským onkologickým pacientom a adolescentom je potrebné zachovať kontinuitu pri preradení už dospelého pacienta do príslušného onkologického centra. Dôležité je poskytnutie komplexných údajov, zahrňujúcich presné diagnostické údaje, rozsah ochorenia, použité liečebné postupy, časové údaje o začatí a ukončení jednotlivých liečebných modalít, uvedenie kumulatívnych dávok pri odporúčaných liekoch (antracyklínoch, bleomycíne, alkylačných látkach), podrobnosti o chirurgických výkonoch, rádioterapii, transplantácii krvotvorných buniek, o komplikáciách liečby a neskorých následkoch. Okrem preberajúceho pracoviska má byť dokumentácia

k dispozícii aj praktickému lekárovi, jednotlivým zainteresovaným špecialistom a samotnému pacientovi.

Medzi najzávažnejšie nedostatky v sledovaní neskorých následkov u nás i vo svete patria: nedostatočná informovanosť vyliečených pacientov, ich rodín, aj lekárov, ktorí sa o nich starajú, nedostatočná spolupráca onkologických centier s lekármii primárnej starostlivosti, chýbanie poistenia starších pacientov (v niektorých krajinách, napr. v USA) na poskytovanie celej alebo vybranej zdravotnej starostlivosti, nedostatok zdravotníckych pracovníkov v centrách, ktorí by sa venovali tomuto problému, nedostatok finančných zdrojov, vekové limity pacientov, o ktorých sa možno starať v detských onkologických centrách.

Dôležitá je informácia pacientov a ich rodín o prekonanej chorobe, liečbe, možných následkoch, ich predchádzaní a diagnostike aj o vhodnej životospráve. Deficit vo vedomostiach o základných aspektoch diagnózy a liečby môže znížiť záujem o primeranú dlhodobú starostlivosť a viesť k podceneniu rizika vzniku nežiadúcich následkov, a tým oddialeniu ich zistenia a liečby.

V nedávnej štúdií uverejnenej v časopise JAMA sa v rámci Childhood Cancer Survivor Study zistilo, že iba 72% pacientov po liečbe nádorového ochorenia poznalo svoju onkologickú diagnózu, 94% pacientov vedelo, že dostávali chemoterapiu a iba 52% vedelo, že boli liečení doxorubicínom. Opodani rádioterapie malo vedomosť 89% pacientov, ale iba 70% poznalo ožiarenú oblasť. Iba 35% pacientov si uvedomovalo, že ich aktuálne závažné zdravotné problémy môžu súvisieť s predchádzajúcou protinádorovou liečbou (29).

Vhodná výchova motivuje prežívajúcich na spoluprácu pri dlhodobom sledovaní.

V marci tohto roku boli na viac ako 40 stranách publikované inovované odporúčania Children's Oncology Group. Long-term follow-up guidelines for survivors of childhood, adolescent and young adult cancer. Version 2.0; 2006. www.survivorshipguidelines.org, ktoré sa zaoberajú potenciálnymi neskorými následkami liečby detských malígnt, rizikovými faktormi ich vzniku a možnosťami ich monitorovania (20).

V závere uvádzame aspoň skrátenú verziu aktuálne platných odporúčaní pre dlhodobý „follow up“ pacientov po prekonaní onkologického ochorenia v detstve z r. 2004 podľa pracovnej skupiny 20 odborníkov v rámci Scottish Intercollegiate Guidelines Network –SIGN, ktorej predsedom bol Dr. Hamish Wallace, Edinburg (Škótsko) (6). Recenzentami boli 22 odborníci z Európy a USA.

Pracovná skupina zatriedila dokumentované a publikované dôkazy, ktoré sa týkajú monitorovania potenciálnych neskorých rizík protinádorovej liečby do štyroch úrovní dôkazu od A-D, pričom pre údaje označené písmenom A existujú dôkazy na úrovni metaanalýz, review randomizovaných kontrolovaných klinických štúdií, údaje označené písmenom B sú odvodené zo systematických review vysokej kvality týkajúcich sa kontrolovaných alebo kohortových štúdií, údaje označené písmenom C sú odvodené z výsledkov kontrolovaných alebo kohortových štúdií, údaje označené písmenom D sú odvodené od konsenzu odborníkov alebo výsledkov malých štúdií bez analýzy). * Označenie znamená odporúčania na základe klinickej skúsenosti renomovaných odborníkov. Tieto odporúčania sa však týkajú iba niektorých z neskorých následkov.

PORUCHY RASTU

B U všetkých detí po liečbe onkologického ochorenia sa počas rastu odporúča pravidelné sledovanie výšky.

B Defom s kraniofaryngeómom sa odporúča vyšetrenie zamerané na poruchy rastového a iných hormónov adenohipofýzy v čase diagnózy a neskôr v pravidelných intervaloch.

C Deti s poruchou rastu by mali byť odoslané na vyšetrenie hodnoty rastového hormónu k detskému endokrinológovi.

B U dievčat liečených rádioterapiou na kráanium pred obdobím puberty sa odporúča dôsledné monitorovanie klinických známkov predčasnej puberty.

* Pri hodnotení rastu sa vyžaduje integrácia informácií o dosiahnutej výške, kostnom veku a stupni puberty, pričom tieto parametre by mali byť uvedené v rastových krivkách.

B Pri potvrdení deficitu rastového hormónu, je indikovaná liečba rastovým hormónom. U detí s kraniofaryngeómom môže existovať potreba podávania rastového hormónu už v čase diagnózy.

B Odporúča sa informovať pacientov po liečbe detských onkologických ochorení o tom, že podľa súčasných dôkazov nehrozí zvýšené riziko relapsu onkologického ochorenia v súvislosti s podávaním rastového hormónu.

Obezita

B Pravidelné monitorovanie rastu by malo zahŕňať aj hodnotenie indexu telesnej hmotnosti a malo by byť uvedené v rastových krivkách.

* Pacientom po liečbe detského onkologického ochorenia sa odporúčajú zdravé stravovacie návyky a pravidelné telesné cvičenie (s miernou fyzickou záťažou).

Dentálne a faciálne problémy

B Vzhľadom na možné nepriaznivé účinky liečby v oblasti tváre a ústnej dutiny a tiež vzhľadom na potenciálne dentálne problémy by mali byť vyliečení pacienti v starostlivosti stomatológa.

PROBLÉMY S PUBERTOU A REPRODUKCIU

Mužská puberta a fertilita

Hodnotenie pubertálneho vývoja a fertility u mužov by malo zahŕňať:

- Sledovanie objemu testes
- Určovanie štádií puberty podľa Tannera
- Meranie sérových hladín FSH, LH, testosterónu
- Analýzu ejakulátu

* Muži s poruchou fertility majú byť informovaní o možnostiach asistovanej reprodukcie.

* Bývalým detským onkologickým pacientom sa odporúčajú konzultácie týkajúce sa fertility.

* Pred potenciálne gonadotoxickou terapiou by sa mala umožniť kryoprezervácia spermií.

Ženská puberta a fertilita

C Dievčatá po žiarení na kráanium by mali mať po ukonče-

ní liečby ich pubertálny stav hodnotený 3-4krát za rok.

C Ženy s poruchou fertility by mali byť sledované špecialistom pre možnosť benefitu z asistovanej reprodukcie.

KARDIOLOGICKÉ PROBLÉMY

C Lekári by mali byť informovaní o týchto skutočnostiach:

▪ Efektívne dávky antracyklínov používané v liečbe detských malignít môžu zapríčiniť kongestívne zlyhanie srdca v neskoršom období.

▪ Žiarenie na mediastínium >30 Gy je rizikovým faktorom pre vznik ochorenia srdca v neskoršom období, a preto je nevyhnutné pravidelné monitorovanie.

* U detí s dobrou funkciou ľavej komory zistenou pomocou echokardiografie, ktoré boli liečené antracyklínmi v kumulatívnej dávke <250 mg/m², sa odporúča echokardiografické vyšetrenie v trojročných intervaloch.

* Detailné kardiologické vyšetrenie sa odporúča u vyliečených pacientov pred začiatkom súťažného športovania a tiež u pacientiek počas tehotnosti a aj pred jej plánovaním.

* Pacientom po protinádorovej liečbe sa odporúča pravidelné cvičenie (s miernou fyzickou záťažou) a vyhýbanie sa fajčeniu.

DYSFUNKCIA ŠTÍTNEJ ŽLÁZY

B Pacienti liečení rádioterapiou na oblasť krku, miechy alebo mozgu by mali mať po ukončení liečby pravidelné kontroly funkcie štítnej žľazy. U dlhodoboprežívajúcich pacientov budú kontroly pravdepodobne nutné počas celého života.

* Pacienti po protinádorovej liečbe by mali byť oboznámení s rizikom nádoru štítnej žľazy a mali by vyhľadať lekársku starostlivosť ihneď po objavení sa palpačného nálezu v oblasti krku.

* Pacientom s rizikom dysfunkcie štítnej žľazy sa odporúčajú každoročné kontroly.

KOGNITÍVNE A PSYCHOSOCIÁLNE PROBLÉMY

D Neurologické, edukačné a sociálne problémy môžu vzniknúť v neskoršom období najmä u pacientov po rádioterapii na oblasť mozgu v mladšom veku.

D Odporúča sa pravidelné monitorovanie potenciálnych neurokognitívnych deficitov.

D Pri podozrení na vznikajúci problém by mal byť pacient odoslaný k špecialistovi.

* Detskí pacienti by mali mať štandardne hodnotené IQ pred začatím rádioterapie na kráanium a po liečbe v ročných intervaloch.

Za technickú spoluprácu pri príprave rukopisu ďakujeme pani Márii Babčanovej.

Práca bola podporená grantom VEGA MŠ SR a SAV Slovenskej republiky 1/1160/04.

Literatúra:

1. Steliarova-Foucher E, Stiller C, Kaatsch P, et al. Geographical patterns and time trends of cancer incidence and survival among children and adolescents in Europe since the 1970s: An epidemiological study. *Lancet* 2004; 11, 364(9451): 2097-2105
2. Bleyer WA, Tejeda H, Murphy SB, et al. The impact of childhood cancer on the United States and the world. *CA Cancer J Clin* 1990; 40: 355-367
3. Bajčiová V, Štěrba J, Mužík J, Kocák I. Co dlužíme dospívajícím a mladým dospělým s nádorovým onemocněním. Rezervy v komplexní onkologické péči o dospívající a mladé dospělé. Edukační zborník XXX. Brněnské onkologické dny. 126-127, 2006
4. Kepák T, Pavelka Z, Hrstková H, Šlampa P, Kiss I, Žaloudík J, Vorlíček J, Štěrba J. Dlouhodobá dispenzarizace po léčbě nádorových onemocnění v dětství v rámci Univerzitního onkologického centra. *Klin Onkol* 2002; 15 (6): 234
5. Kaiserová E, Bubánka E, Oravkinová I, et al. Cancer in adolescents: incidence and treatment in Slovak Republic. *Pediatr Blood Cancer* 2005; 45(4): 492
6. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Long term follow up of survivors of childhood cancer. Guideline no. 76. www.sign.ac.uk/pdf/sign76.pdf
7. Mertens A, Yasui Y, Neglia JP, et al. Late mortality experience in five-year survivors of childhood and adolescent cancer: the Childhood Cancer Survivors Study. *J Clin Oncol* 2001; 19 (13): 3163-3172
8. Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, et al. Prevalence and severity of chronic diseases in adult survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2
9. Schwartz C. Long-term survivors of childhood cancer: the late effects of therapy. *Oncologist* 1999; 4: 45-54
10. Bhatia S., Blatt J., Meadows A.T.: Late effects of childhood cancer and its treatment. In: Pizzo PA, Poplack DG: Principles and Practice of Pediatric Oncology. 5. vyd. Philadelphia, USA, Lippincott Williams & Wilkins, 1490-1514, 2006
11. Bhatia S., Meadows A.T.: Long-term follow-up of childhood cancer survivors: future directions for clinical care and research. *Pediatr Blood Cancer* 2006; 46: 143-148
12. Garré ML, Cesana B, et al. Health status of long-term survivors after cancer in childhood. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1994; 16: 143-152
13. Lin HMJ, Teitell MA. Second malignancy after treatment of pediatric Hodgkin's disease. *J Pediatr Hematol Oncol* 2005; 27(1): 28-35
14. Oeffinger KC, Eshelman DA, Tomlinson GE, et al. Grading of late effects in young adult survivors of childhood cancer followed in an ambulatory adult setting. *Cancer* 2000; 88: 1687-1695
15. Oeffinger KC, Eshelman DA, Tomlinson GE, et al. Providing primary care for long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Fam Pract* 2000; 49: 1133-1146
16. Vyzula R, Vorlíček J. Komplikácie multimodálnej terapie a podporná liečba v onkológii, s. 505-575. In: Jurga L, et al. Klinická onkológia a rádioterapia, SAP, 2000.
17. Hewitt M, Greenfield S, Stovall E (eds): From Cancer Patient to Cancer Survivor: Lost in Transition. Washington, DC, The National Academy Press, 2005
18. Čáp J, Foltinová A, Bohunický L. Výsledky dlhodobého sledovania detí s Hodgkinovou chorobou. *Klin Onkol* 1990; 3: 84-88
19. Radvanský J, Radvanská J, Slabý K, et al. Pozdní následky Hodgkinovy choroby a její léčby u pacientů léčených v letech 1980-1999 na Klinice dětské onkologie UK 2. LF a FNM. *Klin Onkol* 2004; 17 (4): 131-135
20. Children's Oncology Group. Long-term follow-up guidelines for survivors of childhood, adolescent and young adult cancer. Version 2.0. 2006. www.survivorshipguidelines.org
21. Schwartz CL, Hobbie WL, Constine LS, Ruccione KS. Survivors of childhood and adolescent cancer. 2nd ed, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, Germany, 2005, 348 s.
22. Muss HB, Von Roenn J, Damon LE: ACCO: ASCO Core Curriculum Outline. *J Clin Oncol* 23:2049-2077, 2005
23. Earle EA, Davies H, Greenfield D, et al. Follow-up care for childhood cancer survivors: a focus group analysis. *Eur J Cancer* 2005 Dec; 41(18): 2882-2886
24. Meadows AT, Black B, Nesbit ME jr, et al. Long-term survival. Clinical care, research and education. *Cancer* 1993; 71, 3213-3215
25. Oeffinger KC, Wallace WHB. Barriers to follow-up care of survivors in the United States and the United Kingdom. *Pediatr Blood Cancer* 2006; 46: 135-142
26. Mladosičevičová B, Foltinová A, Wawruch M. Genetické testy v predikcii účinnosti a toxicity chemoterapie u onkologických pacientov. *Vnitrí lék* 2005; 51(5): 560-565
27. Travis LB, Rabkin CS, Brown LM, et al. Cancer survivorship-genetic- susceptibility and second primary cancers: research strategies and recommendations. *J Natl Cancer Inst* 2006 Jan 4; 98(1):15-25
28. Ulrich CM, Robien K, McLeod HL. Cancer pharmacogenetics: polymorphisms, pathways and beyond. *Nat Rev Cancer* 2003; 3(12): 912-920
29. Kadan-Lottick NS, Robison LL, Gurney JG, et al. Childhood Cancer Survivors' Knowledge About Their Past Diagnosis and Treatment. *Childhood Cancer Survivor Study. JAMA* 2002; 287(14): 1832 – 1839

Došlo: 31. 5. 2006
Přijato: 15. 8. 2006