

Neskorá toxicita u pacientov s germinatívnymi testikulárnymi nádormi

MUDr. Katarína Rejleková, PhD., MUDr. Michaela Sojákova

II. onkologická klinika LF UK a NOÚ, Bratislava

Testikulárne nádory z germinatívnych buniek (TGCTs) sú zriedkavou malignitou, napriek tomu predstavujú najčastejší typ solídneho tumoru u mužov vo veku 18 až 39 rokov. Efektivita chemoterapie na báze cisplatiny viedla k relatívnemu 10-ročnému preživaniam všetkých pacientov na úrovni 95 %. Z dôvodu vysokej kurability TGCTs vystupuje v týchto dňoch do popredia nevyhnutnosť zaoberať sa neskorými následkami protinádorovej liečby. Potenciálnymi neskorými komplikáciami sú: kardiovaskulárne ochorenie, Raynaudov fenomén, sekundárne malignity, neurotoxicita, nefrotoxicita a ototoxicita, gonadálna dysfunkcia, pľúcna toxicita, poruchy kostného metabolizmu a kognitívnych funkcií.

Kľúčové slová: testikulárny tumor z germinatívnych buniek, neskoré komplikácie, sekundárne malignity, neurotoxicita, nefrotoxicita, ototoxicita, pľúcna toxicita

Late toxicity in patients with testicular germ cell tumors

Testicular germ cell tumors (TGCTs) represent rare malignancy, even though they are the most common cancer among the men between the ages 18 to 39 years. Effectiveness of cisplatin-based chemotherapy introduced in the 1970's provided 10-year relative survival for all patients with TGCTs approaching 95 %. Importance of the late adverse effects of antitumor treatment after chemotherapy and radiotherapy is determined by the high curability rate of TGCTs these days. Potentially late complications are: cardiovascular disease, second malignant neoplasms, Raynaud phenomenon, neurotoxicity, nephrotoxicity and ototoxicity, gonadal dysfunction, pulmonary toxicity, damage of bone metabolism and cognitive impairment.

Key words: germ cell testicular tumor, late complications, second malignant neoplasms, neurotoxicity, nephrotoxicity, ototoxicity, pulmonary toxicity

Úvod

Testikulárne nádory z germinatívnych buniek (TGCTs) predstavujú zriedkavú malignitu (približne 1 % zo všetkých solídnych mužských malígnych nádorov), napriek tomu znamenajú najčastejší typ solídneho tumoru u mužov vo veku 18 až 39 rokov (1). Efektivita chemoterapie na báze cisplatiny (2) viedla k relatívnemu 10-ročnému preživaniam všetkých pacientov na úrovni 95 % (3). Tento významný pokrok je sprevádzaný všeobecne známymi, potenciálne život ohrozujúcimi komplikáciami – akútnymi (hodiny, dni po liečbe), subakútnymi (počas prvého roku liečby) a neskorými následkami protinádorovej liečby (viac ako jeden rok od jej ukončenia). Keďže narastá populácia dlhodobo prežívajúcich pacientov, do popredia vystupuje nutnosť zaoberať sa neskorými následkami protinádorovej liečby, ktoré ohrozujú pacienta zvýšenou morbiditou a predčasnou mortalitou.

Medzi najzávažnejšie neskoré následky protinádorovej liečby patrí:

- Kardiovaskulárna toxicita
- Metabolický syndróm
- Raynaudov fenomén
- Sekundárne malignity
- Neuro-, nefro-, ototoxicita

- Gonadálna dysfunkcia
- Pľúcna toxicita
- Poruchy kostného metabolizmu
- Poruchy kognitívnych funkcií

Kardiovaskulárna toxicita

Kardiovaskulárne ochorenia spolu so sekundárnymi malignitami predstavujú najzávažnejší neskorý následok protinádorovej liečby u pacientov s TGCTs. Napriek tomu, že vyššie riziko kardiovaskulárnej toxicity (CVD) bolo potvrdené viacerými klinickými štúdiami, v praxi sú pacienti diagnostikovaní a liečení mnohokrát neskoro (4).

Etiopatogenéza CVD nie je presne objasnená. Na jej vzniku sa pravdepodobne spolupodieľa priamy účinok protinádorovej liečby na vaskulárny systém (priame endotelálne poškodenie) a súčasne nepriame účinky (zvýšením prevalence kardiovaskulárnych rizikových faktorov), predovšetkým hypertenzie, dyslipidémie a metabolického syndrómu (5). Relatívne riziko CVD je u pacientov s TGCTs liečených chemoterapiou signifikantne vyššie v porovnaní s bežnou populáciou, respektíve skupinou pacientov liečených rádioterapiou alebo samotnou chirurgickou intervenciou. Toto riziko sa pohybuje na úrovni 1,4 – 7,1 %, pričom incidencia angina pectoris, infarktu myokardu (IM) a náhlych srdco-

Onkológia (Bratisl.), 2016; roč. 11(3): 152–156

vých úmrtí bola zaznamenaná u 7 % pacientov s TGCTs liečených chemoterapiou (6). Samotná chemoterapeutická liečba, predovšetkým štandardná kombinácia BEP (bleomycín, etopozid, cisplatina), zvyšuje riziko arteriálnej koronárnej choroby 5,7-násobne (95 % CI; 1,9 – 17,1) v porovnaní s pacientmi liečenými samotnou orchiektómiou a riziko IM 3,1-násobne (95 % CI, 1,2 – 7,7) v porovnaní s bežnou populáciou (7).

Teóriu priameho vaskulárneho poškodenia cytostatikami vedúceho k rozvoju endotelialnej dysfunkcie podporujú výsledky štúdií sledujúce markery endotelialného poškodenia – mikroalbuminúria, vysokosenzitívny C-reaktívny proteín, von Willebrandov faktor, inhibítor plazminogénového aktivátora, tkanivový plazminogénový aktivátor, a markery včasnej aterosklerózy – intimodiálny index karotickej tepny a prietokom podmienená dilatácia brachiálnej artérie (8).

Prevalencia CVD sa zvyšuje najmä u pacientov prežívajúcich po diagnóze TGCT v skupine pacientov liečených kombináciou chemo/rádioterapie, pravdepodobne z dôvodu aditívneho, prípadne až synergického poškodzujúceho účinku oboch liečebných modalít (7). Súčasné poškodenie glomerulárnej a tubulárnej funkcie obličiek protinádorovou liečbou môže mať za následok rozvoj hypertenzie a inzulínovej rezis-

tencie, a uzatvárať tak „circulus vitiosus“ kardiovaskulárneho poškodenia u pacientov s TGCTs.

Riziko CVD sa dáva do súvislosti i s reziduálnou hladinou cisplatiny (cDDP), keďže merateľné sérové hladiny sa zistili ešte 12 – 20 rokov od ukončenia chemoterapie, pričom korelovali s celkovou kumulatívnou dávkou cDDP (signifikantne zvýšené riziko pri dávkovo denzných režimoch) (9). In vitro štúdie potvrdili schopnosť cisplatiny indukovať endotelovú dysfunkciu a viesť k jeho priamemu poškodeniu (10).

Nezávislými rizikovými faktormi CVD sú vek v čase stanovenia diagnózy (< 30, 30 – 39 rokov) a rozsah choroby (retroperitoneálna lymfadenopatia – RP LU > 5 cm) (11).

Hypertenzia

Hypertenzia predstavuje nezávislý kardiovaskulárny rizikový faktor. Vzostup systolického tlaku o 20 mmHg a diastolického tlaku o 10 mmHg nad optimálne hodnoty súvisí s dvojnásobným zvýšením kardiovaskulárneho rizika (12). Haugnes et al. (7) dokázali signifikantne zvýšenú prevalenciu užívania antihypertenzív u pacientov liečených rádioterapiou (22 %), chemoterapiou (26 %) a ich kombináciou (37 %) v porovnaní s bežnou populáciou (13 %) (graf 1). V skupine pacientov liečených rádioterapiou (10,2 %; OR = 2,3; 95 % CI; 1,5 – 3,7) a kombinovanou rádio/chemoterapiou (15,6 %; OR = 3,9; 95 % CI; 1,4 – 10,9) bola súčasne vyššia prevalencia diabetes mellitus v porovnaní s bežnou populáciou (4,3 %).

Dyslipidémia

Zvýšená koncentrácia celkového cholesterolu (c-chol), predovšetkým lipoproteínov s nízkou hustotou (LDL), súvisí so zvýšeným kardiovaskulárnym rizikom a naopak, zvýšená koncentrácia lipoproteínov s vysokou hustotou (HDL) pôsobí protektívne (13). Evidencia dyslipidémie u pacientov s TGCTs nie je jednoznačná. Najväčšia publikovaná štúdia Haugnesa et al. zistila signifikantne vyššiu pravdepodobnosť hypercholesterolémie u pacientov liečených chemoterapiou v závislosti od celkovej kumulatívnej dávky cisplatiny (14) (graf 2).

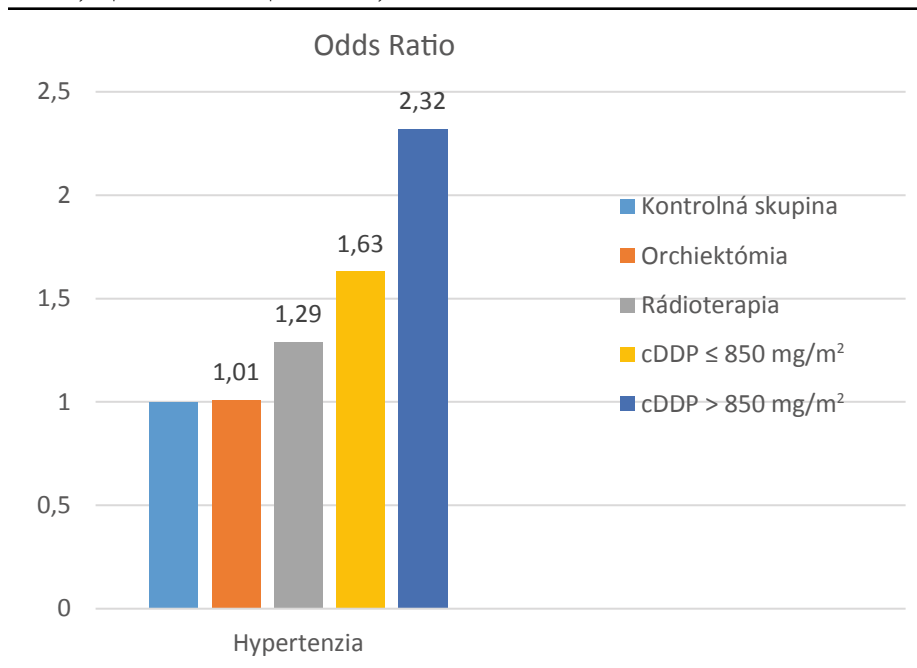
Obezita

Celosvetovým trendom v posledných desaťročiach je nárast indexu telesnej hmotnosti (BMI – body mass index). Nadváha (BMI = 25 – 29,9) a obezita (BMI ≥ 30) predstavujú nezávislý kardiovaskulárny rizikový faktor. Zaujímavým zistením je, že pacienti s TGCTs majú v čase stanovenia diagnózy nižší BMI v porovnaní so zdravou po-

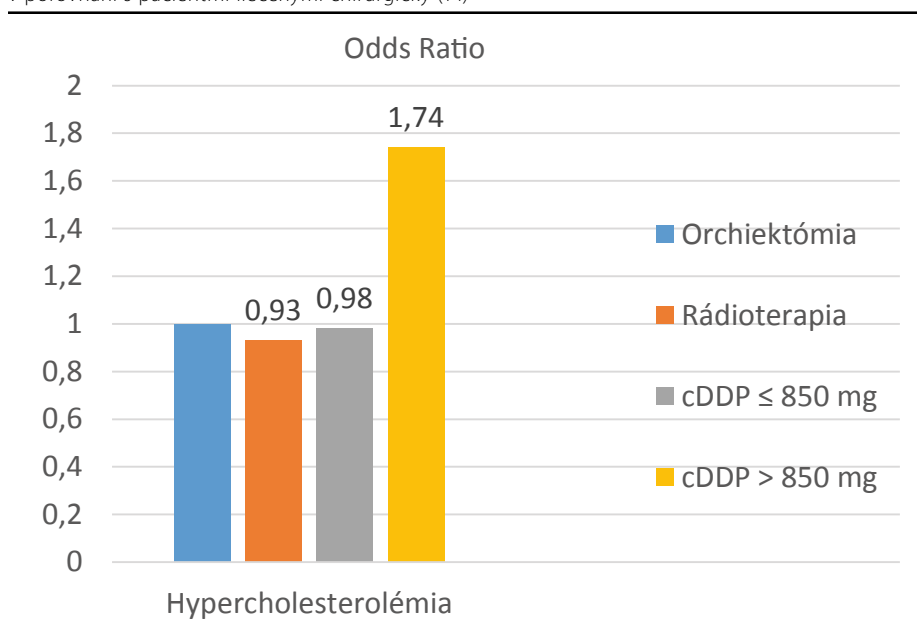
Tabuľka 1. Mechanizmus rozvoja kardiovaskulárnej toxicity (7 – 13)

| | |
|---|---|
| Priamy účinok protinádorovej liečby | Vaskulárny systém → endotelálna dysfunkcia → indukcia zápalových + aterosklerotických zmien |
| | Hormonálne poruchy |
| | Poškodenie obličiek cDDP a rádioterapiou |
| | Neurotoxický účinok cDDP → autonómny nervový systém srdca |
| Nepriame účinky ↑ prevalencia rizikových faktorov | Hypertenzia |
| | Dyslipidémia |
| | Obezita |
| | Inzulínová rezistencia |

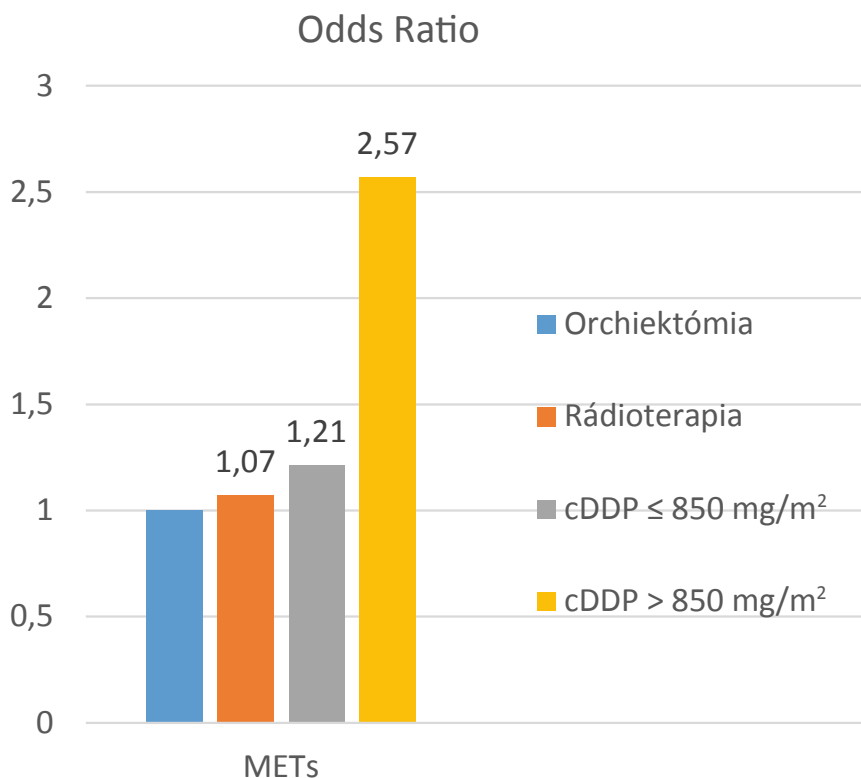
Graf 1. Pravdepodobnosť výskytu hypertenzie (OR) korigovaná na vek v závislosti od liečebnej modality v porovnaní so skupinou zdravých mužov (7)



Graf 2. Pravdepodobnosť vzniku hypercholesterolémie (OR) v jednotlivých liečebných skupinách v porovnaní s pacientmi liečenými chirurgicky (14)



Graf 3. Pravdepodobnosť vzniku METs v jednotlivých liečebných skupinách v porovnaní so skupinou po orchiektómii (18)



Obrázok 1. Raynaudov fenomén



puláciou. Štádium ochorenia nemá významný vplyv na výslednú hodnotu BMI, takže vysvetlenie nižšieho BMI v čase diagnózy môže súvisieť s hormonálnym stavom (vyššia hodnota testosterónu), keďže riziko vzniku TGCTs je nižšie u pacientov s vyšším BMI (15). U pacientov liečených chemoterapiou pozorujeme vyšší ročný nárast BMI v porovnaní so zdravou populáciou. Rýchlosť rastu BMI súvisí i s vekom pacientov v čase diagnózy, pričom najväčší ročný nárast je u pacientov mladších ako 40 rokov, čo môže súvisieť s najvýraznejšími hormonálnymi zmenami v tejto vekovej kategórii (16). Okrem hormonálnych zmien však prichádza do úvahy hyperfágia, znížená telesná aktivita ako následok anxiety a chronickej únavy po chemoterapeutickej liečbe (17).

Metabolický syndróm

Metabolický syndróm (METs), známy ako nenáhodný výskyt obezity, dyslipidémie, hypertenzie a inzulínovej rezistencie, súvisí so zvýšeným rizikom kardiovaskulárnej morbidity a mortality (18). Prevalencia tohto syndrómu v zdravej populácii sa pohybuje na úrovni 15 %, pričom u TGCTs pacientov je na úrovni 13 – 39 %. U pacientov liečených chemoterapiou sa zistilo vyššie riziko rozvoja metabolického syndrómu v porovnaní s pacientmi liečenými samotnou orchiektómiou, pričom riziko skupiny liečenej rádioterapiou sa významne nelíšilo. Riziko metabolického syndrómu súvisí s celkovou dávkou cisplatinu (graf 3), pričom najvyššie riziko rozvoja metabolického syndrómu je v skupine pacientov liečených cDDP ≥ 850 mg/m².

Raynaudov fenomén

Raynaudov fenomén (RF) patrí spolu s ischemickou chorobou srdca k najčastejším manifestáciami vaskulárnej toxicity protinádorovej liečby u pacientov s TGCTs s prevalenciou na úrovni 39 % (4). Napriek tomu, že nie je život ohrozujúcou komplikáciou, výrazne znižuje kvalitu života prežívajúcich pacientov. Kľúčovú úlohu v patogenéze zohráva chemoterapia, čo podporujú výsledky štúdie autorov Oh et al. (19), podľa ktorých sa RF u pacientov liečených rádioterapiou vôbec nevyskytol.

Na objasnenie patogenézy RF sa zamerala dánska štúdia Hansena et al. (20), pričom výsledky naznačujú, že dôležitú úlohu pri rozvoji RF zohrávajú aj hormonálne zmeny, dysbalancia autonómneho nervového systému u symptomatických pacientov. Súčasne bola dokázaná porucha autoregulácie tonusu terminálnych arteriol na podklade dysfunkcie hladkej svaloviny cievnej steny, pričom funkcia väčších arteriol bola neporušená, čo svedčí o normálnom axónovom reflexe. Zvýšené riziko je pozorované u fajčiarov a súčasne je intenzita príznakov determinovaná kumulatívnou dávkou cisplatinu, pričom úloha bleomycínu ako kauzálneho činiteľa v etiopatogenéze RF je sporná (21).

Sekundárne malignity

Riziko vzniku sekundárnych malignít súvisí s protinádorovou liečbou, ale nepochybne zohráva dôležitú úlohu i genetická predispozícia jedinca a faktory životného prostredia (22). Celkové relatívne riziko (RR) vzniku sekundárnych malignít (SM) v porovnaní s bežnou populáciou sa pohybuje na úrovni 1,4 – 1,9 so zvyšujúcim sa rizikom po piatich rokoch od ukončenia liečby. Signifikantne zvýšené riziko SM je u pacientov prežívajúcich minimálne desať rokov liečených samotnou rádioterapiou (RR = 2,0; 95 % CI; 1,9 – 2,2), samotnou chemoterapiou (RR = 1,8; 95 % CI; 1,3 – 2,5) a kombináciou (RR = 2,9; 95 % CI; 1,9 – 4,2). Signifikantne zvýšené 1,5- až 4-násobné riziko pozorujeme pri malígnych melanómoch, karcinómoch pľúc, štítnej žľazy, pažeráka, pleury, žalúdka, pankreasu, hrubého čreva, obličky, močového mechúra a mäkkých tkanív. U pacientov s TGCTs liečených samotnou infradiafragmatickou rádioterapiou je riziko SM v ožiarenej oblasti signifikantne vyššie ako v neožiarených lokalitách (RR = 2,7 verus 1,6; p < .05) (23). Autori pozorovali 5,9-násobne zvýšené riziko karcinómu žalúdka u pacientov s TGCTs liečených rádioterapiou, pričom existuje signifikantný dávkovo závislý vzťah medzi radiačnou dávkou na oblasť žalúdka a rizikom vzniku karcinómu žalúdka (24).

Rádioterapia u pacientov s TGCTs je asociovaná so signifikantne zvýšeným rizikom rozvoja leukémie, pričom 3-násobne zvýšené riziko po abdominálnej a pelvickej rádioterapii súvisí s celkovou radiačnou dávkou na aktívnu kostnú dreň. Chemoterapeutická liečba s cisplatinou a etopozidom signifikantne zvyšuje riziko rozvoja sekundárnych leukémií. 3,2-násobné relatívne riziko rozvoja chronickej myeloidnej leukémie na podklade myelodysplastického syndrómu po viac ako 5 rokoch od ukončenia liečby súvisí

s kumulatívnou dávkou cisplatinou > 650 mg/m². Dvojnásobné RR rozvoja akútnej myeloidnej leukémie po dvoch až troch rokoch od ukončenia liečby súvisí s kumulatívnou dávkou etopozidu ≥ 2 000 mg/m², pričom je dokázaná charakteristická chromozomálna aberácia (translokácia na chromozóme 11 (25, 26).

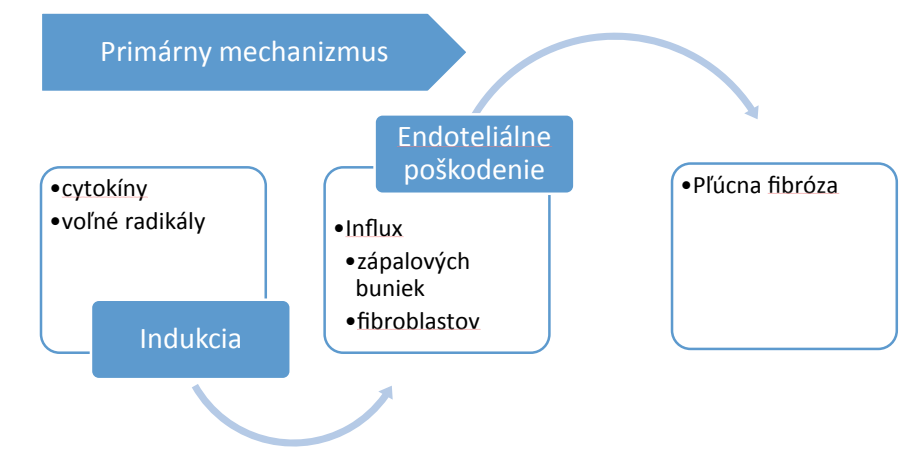
Neurotoxicita

Mechanizmus chemoterapiou indukovanej periférnej neurotoxicity zahŕňa poškodenie neuronálnych teliesok dorzálnych koreňových ganglií a axonálnu toxicitu (27). Perzistujúce parestézie rúk i nôh udáva 20 – 40 % pacientov. Incidencia a závažnosť periférnej neuropatie závisí od kumulatívnej dávky cisplatinou. Sprauten et al. (28) dokázali signifikantný vzťah medzi stúpajúcou hladinou reziduálnej cisplatinou a závažnosťou klinicky manifestnej periférnej neuropatie. Oledenburg et al. (29) pozorovali vplyv polymorfizmov glutathion S-transferázy (GST) P1, M1 a T1 pri rozvoji parestézie rúk a nôh. Vyššie riziko neurotoxicity pozorujeme u pacientov starších ako 50 rokov, fajčiarov, abúzerov alkoholu a pacientov s komorbiditami (diabetes mellitus). Perzistentné parestézie nôh udáva 20 % pacientov liečených samotnou infradiafragmatickou rádioterapiou (21).

Nefrotoxicita

Poškodenie obličiek cisplatinou vedie k poruchám proximálnych, distálnych tubulov a zberných kanálikov, pričom vyššie dávky cisplatinou poškodzujú glomeruly (30). U prežívajúcich pacientov s TGCTs perzistujú zmeny v renálnych parametroch viac ako desať rokov po ukončení protinádorovej liečby. Hypomagneziémia, ktorá je obrazom tubulárneho poškodenia, vyskytujúca sa počas podávania chemoterapie a bezprostredne po jej ukončení, má tendenciu k upraveniu na rozdiel od glomerulárnej funkcie (GF), zníženie GF pozorujeme ešte 13 až 17 rokov po ukončení liečby (31). Zníženie glomerulárnej filtrácie a prítomnosť mikroalbuminúrie môže prispieť k rozvoju hypertenzie a inzulinovej rezistencie a viesť k zvýšeniu kardiovaskulárneho rizika u pacientov s TGCTs (32, 33). Závažnosť nefrotoxicity súvisí s kumulatívnou dávkou cisplatinou (34). Rádioterapia už v celkovej dávke < 20 Gy spôsobuje subklinické poškodenie obličiek, pričom poškodenie renálnych artérií na podklade rádioterapiou indukovanej stenózy či radiačnej nefropatie bolo pozorované tri až päť rokov po ukončení liečby. Závažnejšie poškodenie obličiek pozoruje pri kombinácii chemoterapie

Obrázok 2. Mechanizmus rozvoja pľúcnej toxicity



s rádioterapiou, ktoré môže rezultovať do chronickej renálnej insuficiencie.

Ototoxicita

Chemoterapia na báze cisplatinou vedie k poškodeniu vonkajších vlásokových buniek Kortiho orgánu, čo rezultuje do symptomatických porúch sluchu prejavujúcich sa tinitom a poruchami sluchu so stratou vysokých frekvencií 4 000 – 8000 Hz u 21 % pacientov s TGCTs. Len u 10 % pacientov sú tieto zmeny reverzibilné. Stupeň poškodenia sluchu závisí od celkovej kumulatívnej dávky cisplatinou > 400 mg/m², pričom dvojnásobné riziko poškodenia sluchu nastáva pri dávkovo denných režimoch (21). Nezávislými rizikovými faktormi sú vyšší vek v čase stanovenia diagnózy a preexistujúce poškodenie sluchu a renálnych funkcií (35, 36). Asociáciu cisplatinou indukovanej ototoxicity skúmala štúdia Talacha et al., pričom demonštrovali skorý nástup klinických symptómov pri prítomnosti polymorfizmov *GST T1* génu a s T-alelou *COMT*-génu (37).

Porucha gonadálnej funkcie

Príčina hypogonadizmu je pravdepodobne multifaktorálna, pričom zahŕňa štyri primárne faktory: orchiektómiu, preexistujúci syndróm testikulárnej dysgenézy (TDS), chemoterapiu a rádioterapiu a prirodzený proces starnutia organizmu (38). Nedostatočná endokrinná sekrecia testosterónu (prejavujúca sa kompenzačným zvýšením luteinizačného hormónu (LH)) a exokrinný hypogonadizmus (znížená spermatogenéza so zvýšeným folikulo-stimulačným hormónom (FSH)) sú najčastejšími nežiaducimi následkami u prežívajúcich pacientov s TGCTs. Mnohé štúdie demonštrovali subnormálnu hladinu testosterónu < 10 nmol/l u 13 – 15 % pacientov s TGCTs (39). Hypogonadizmus nevedie

len k poruche fertility, súčasne je asociovaný so zvýšeným rizikom osteoporózy, straty svalovej sily, CVD, metabolickým syndrómom, ale aj depresiou a poruchami spánku (14).

Pľúcna toxicita

Primárnym patomechanizmom pľúcnej toxicity bude pravdepodobne indukcia cytokínov a voľných radikálov vedúcich k iniciálnemu poškodeniu endotelu influxom zápalových buniek a fibroblastov, ktorá môže postupne viesť až k rozvoju pľúcnej fibrózy (obrázok 2) (40). Prevalencia nefatálnej pľúcnej toxicity sa pohybuje na úrovni 7 – 21 % pacientov s TGCTs. Riziko rozvoja neskorej pľúcnej toxicity súvisí s kumulatívnou dávkou cisplatinou, pričom nezávislým rizikovým faktorom je vyšší vek v čase stanovenia diagnózy a takmer dvojnásobné riziko sa pozoruje u fajčiarov (40).

Porucha kostného metabolizmu

Neskorým následkom u TGCTs pacientov je i pokles kostnej denzity (BMD) manifestujúci sa osteopéniou až osteoporózou so zvýšeným rizikom rozvoja patologických fraktúr, najčastejšie v oblasti proximálneho femuru. Pokles kostnej denzity súvisí so štádiom ochorenia, pričom často je pozorovaná aj deficiencia vitamínu D. Známym je samotný toxický vplyv protinádorovej liečby na kostnú hmotu (ifosamid, rádioterapia), avšak zníženie BMD bude určite súvisieť s celkovou hladinou testosterónu, keďže pacienti po bilaterálnej orchiektómii mali najvýraznejší pokles BMD (42).

Porucha kognitívnych funkcií

Mechanizmus rozvoja porúch kognitívnych funkcií nie je dodnes dostatočne objasnený. Hypotéza rozvoja poruchy kognitívnych funkcií chemoterapiou zahŕňa: priamu neurotoxicitu,

systémovú zápalovú reakciu, DNA poškodenie, oxidatívny stres a vaskulárne poškodenie (43). Približne 20 % pacientov udáva zhoršovanie kognitívnych funkcií po dvoch rokoch od ukončenia liečby (44). Výskyt kognitívnych porúch koreluje s anxiétou a depresiou (45).

Záver

Testikulárne nádory predstavujú model kurbilnej malignity. V čase stanovenia diagnózy TGCTs sú pacienti v prevažnej väčšine v mladom veku a podstupujú uniformnú protinádorovú liečbu na podklade prognostických skupín. Z dôvodu vysokého percenta dlhodobo prežívajúcich pacientov sú ideálnou populáciou na sledovanie neskorých následkov protinádorovej liečby. Prevalencia jednotlivých závažných rizikových faktorov kardiovaskulárnej choroby, metabolického syndrómu, sekundárnych malignít, ktoré výrazne ovplyvňujú kvalitu života a vedú k predčasnej mortalite, je v skupine pacientov s TGCTs vyššia. Viaceré multiinštitucionálne štúdie sa snažia objasniť genetické variácie asociované s neskorými následkami protinádorovej liečby. Poukazuje sa na možné ovplyvnenie dlhodobých nežiaducich následkov protinádorovej liečby vonkajšími faktormi, akými sú zdravý životný štýl, kontrola telesnej hmotnosti, pravidelné cvičenie, racionálna strava, nefajčenie, ktorých modifikáciou sa docíli zníženie prevalence hypertenzie, dyslipidémie a obezity. Z tohto dôvodu je nevyhnutné doživotné sledovanie pacientov s TGCTs s cieľom vytvorenia medzinárodných odporúčaní na monitorovanie krvného tlaku, lipidového a glukózového metabolizmu či stanovovania hormonálneho statusu a kostnej denzity. Identifikácia rizikových pacientov umožní v mnohých prípadoch skoré začatie adekvátnej sekundárnej prevencie, eventuálne liečby a v konečnom dôsledku zníženie morbidity a predčasnej mortality.

Literatúra

- Siegel R, MA J, Zou Z, et al. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin*. 2014;64(1):9–29.
- Einhorn LH, Donohue J. Cis-diamminedichloroplatinum, vinblastine, and bleomycin combination chemotherapy in disseminated testicular cancer. *Ann Intern Med*. 1977;87(3):293–8.
- Hanna N, Einhorn LH. Testicular cancer: a reflection on 50 years of discovery. *J Clin Oncol*. 2014;32(28):3085–92.
- van den Belt-Dusebout AW, Nuver J, de Wit R, et al. Long-term risk of cardiovascular disease in 5-year survivors of testicular cancer. *J Clin Oncol*. 2006;3467–75.
- Feldman DR, Schaffer WL, Steingart RM. Late cardiovascular toxicity following chemotherapy for germ cell tumors. *J Natl Compr Canc Netw*. 2012;10(4):537–44.
- Huddart RA, Norman A, Shahidi M, et al. Cardiovascular disease as a long-term complication of treatment for testicular cancer. *J Clin Oncol*. 2003;21(8):1513–23.
- Haugnes HS, Wethal T, Aass N, et al. Cardiovascular risk factors and morbidity in long-term survivors of testicular cancer: a 20-year follow-up study. *J Clin Oncol*. 2010;28(30):4649–57.
- Vaughn DJ, Palmer SC, Carver JR, et al. Cardiovascular risk in long-term survivors of testicular cancer. *Cancer*. 2008;9:1949–1953.
- Gietema JA, Meinardi MT, Messerschmidt J, et al. Circulating plasma platinum more than 10 years after cisplatin treatment for testicular cancer. *Lancet*. 2000;355:1075–6.
- Shi Y, Inoue S, Shinozaki R, et al. Release of cytokines from human umbilical vein endothelial cells treated with platinum compounds in vitro. *Jpn J Cancer Res*. 1998;7:757–67.
- Fung C, Fossa SD, Williams A. *Urol Clin N Am*. 2015;42.
- Fung C, Fossa SD, Williams A, Travis LB. Long-term Morbidity of Testicular Cancer Treatment. *Urol Clin North Am*. 2015 Aug;42(3):393–408. doi: 10.1016/j.ucl.2015.05.002. Epub 2015 Jun 10. Review.
- Herold G. *Innere Medizin. Herold*. 2007;1:895.
- Sytkowski PA, Kannel WB, D'Agostino RB. Changes in risk factors and the decline in mortality from cardiovascular disease. The Framingham Heart Study. *N Engl J Med*. 1990;322:1635–41.
- Haugnes HS, Aass N, Fossa SD, et al. Components of the metabolic syndrome in long-term survivors of testicular cancer. *Ann Oncol*. 2007;18(2):241–8.
- Akre O, Ekblom A, Sparén P, et al. Body size and testicular cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2000;13:1093–96.
- Nord C, Fossa SD, Egeblad T. Excessive annual BMI increase after chemotherapy among young survivors of testicular cancer. *Br J Cancer*. 2003;1:36–41.
- Fossa SD, Dahl AA, Loge JH. Fatigue, anxiety and depression in long-term survivors of testicular cancer. *J Clin Oncol*. 2003;7:1249–54.
- Hunt KJ, Resendez RG, Williams K, et al. National Cholesterol Education program versus World Health Organization metabolic syndrome in relation to all-cause and cardiovascular mortality in the San Antonio Heart Study. *Circulation*. 2004;110:1251–57.
- Oh JH, Baum DD, Pham S, et al. Long-term complications of platinum-based chemotherapy in testicular cancer survivors. *Med Oncol*. 2007;2:175–81.
- Hansen SW, Olsen N. Vascular toxicity and the mechanism underlying Raynaud's phenomenon in patients treated with cisplatin, vinblastine and bleomycin. *Ann Oncol*. 1990;1:289–92.
- Brydoy M, Oldenburg J, Klepp O, et al. Observational study of prevalence of long-term Raynaud like phenomena and neurological side effects in testicular cancer survivors. *J Natl Cancer Inst*. 2009;101(24):1682–95.
- 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;98(1):15–25.
- Travis LB, Fossa SD, Schonfeld SJ, et al. Second cancers among 40,576 testicular cancer patients: focus on long-term survivors. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97(18):1354–65.
- Hauptmann M, Fossa SD, Stovall M, et al. Increased stomach cancer risk following radiotherapy for testicular cancer. *Br J Cancer*. 2015;112(1):44–51.
- Travis LB, Andersson M, Gospodarowicz M, et al. Treatment-associated leukemia following testicular cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2000;92(14):1165–71.
- Kollmannsberger C, Hartmann JT, Kanz L, et al. Therapy-related malignancies following treatment of germ cell cancer. *Int J Cancer*. 1999;83(6):860–3.
- Travis LB, Fossa SD, Sesso HD, et al. Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity and ototoxicity: new paradigms for translational genomics. *J Natl Cancer Inst*. 2014;106(5).
- Sprauten M, Darrah TH, Peterson DR, et al. Impact of long-term serum platinum concentrations on neuro- and ototoxicity in cisplatin-treated survivors of testicular cancer. *J Clin Oncol*. 2012;30(3):300–7.
- Oldenburg J, Kraggerud SM, Brydoy M, et al. Association between long-term neuro-toxicities in testicular cancer survivors and polymorphisms in glutathione-S-transferase-P1 and -M1, a retrospective cross sectional study. *J Transl Med*. 2007;5:70.
- Vickers AE, Rose K, Fisher R, et al. Kidney slices of human and rat to characterize cisplatin-induced injury on cellular pathways and morphology. *Toxicol Pathol*. 2004;32(5):577–90.
- Fossa SD, Aass N, Winderen M, et al. Long-term renal function after treatment for malignant germ-cell tumours. *Ann Oncol*. 2002;2:222–8.
- Peacock JM, Ohira T, Post W, et al. Serum magnesium and risk of sudden cardiac death in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Am Heart J*. 2010;160(3):464–70.
- Astor BC, Hallan SI, Miller ER 3rd, et al. Glomerular filtration rate, albuminuria, and risk of cardiovascular and all-cause mortality in the US population. *Am J Epidemiol*. 2008;167(10):1226–34.
- Hansen SW, Groth S, Daugaard G, et al. Long-term effects on renal function and blood pressure of treatment with cisplatin, vinblastine, and bleomycin in patients with germ cell cancer. *J Clin Oncol*. 1988;6(11):1728–31.
- Bokemeyer C, Berger CC, Hartmann JT, et al. Analysis of risk factors for cisplatin-induced ototoxicity in patients with testicular cancer. *Br J Cancer*. 1998;77(8):1355–62.
- Rybak LP. Mechanisms of cisplatin ototoxicity and progress in otoprotection. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2007;15(5):364–9.
- Talach T, Rottenberg J, Gal B, et al. Genetic risk factors of cisplatin induced ototoxicity in adult patients. *Neoplasma*. 2016;63(2):263–8.
- Sprauten M, Brydoy M, Haugnes HS, et al. Longitudinal serum testosterone, luteinizing hormone, and follicle-stimulating hormone levels in a population based sample of long-term testicular cancer survivors. *J Clin Oncol*. 2014;32(6):571–8.
- Huddart RA, Norman A, Moynihan C, et al. Fertility, gonadal and sexual function in survivors of testicular cancer. *Br J Cancer*. 2005;93(2):200–7.
- Nuver J, De Haas EC, Van Zweeden M, et al. Vascular damage in testicular cancer patients: a study on endothelial activation by bleomycin and cisplatin in vitro. *Oncol Rep*. 2010;23(1):247–53.
- O'Sullivan JM, Huddart RA, Norman AR, et al. Predicting the risk of bleomycin lung toxicity in patients with germ-cell tumors. *Ann Oncol*. 2003;14(1):91–6.
- Ondrusova M, Ondrus D, Dusek L, et al. Damage of hormonal function and bone metabolism in long-term survivors of testicular cancer. *Neoplasma*. 2009;56(6):473–9.
- Janelins MC, Kesler SR, Ahles TA, et al. Prevalence, mechanisms, and management of cancer-related cognitive impairment. *Int Rev Psychiatry*. 2014;26(1):102–13.
- Fossa SD, de Wit R, Roberts JT, et al. Quality of life in good prognosis patients with metastatic germ cell cancer: a prospective study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Group/Medical Research Council Testicular Cancer Study Group (30941/TE20). *J Clin Oncol*. 2003;21(6):1107–18.
- Schagen SB, Boogerd W, Muller MJ, et al. Cognitive complaints and cognitive impairment following BEP chemotherapy in patients with testicular cancer. *Acta Oncol*. 2008;47(1):63–70.

MUDr. Katarína Rejleková, PhD.

II. onkologická klinika LF UK
a NOÚ, Bratislava
Klenová 1, 833 10 Bratislava
katarina.rejlekova@nou.sk