

Sledovanie pacientok po onkologickej liečbe pre karcinóm prsníka

MUDr. Miroslava Malejčíková

II. onkologická klinika, Lekárska fakulta Univerzity Komenského, Bratislava

Takmer dve tretiny pacientok s karcinómom prsníka prežívajú 10 rokov. Preto stúpa význam dlhodobej starostlivosti jednak pre možnú recidívu, ale aj pre neskorú toxicitu liečby, ktorú absolvovali. Nemenej dôležité sú aspekty psychickej, fyzickej a sociálnej adaptácie. Na Slovensku sa vyšetrovací algoritmus opiera o ESMO odporúčania. Zobrazovacie vyšetrenia sú zamerané na včasnú diagnostiku lokálnej a regionálnej recidívy, ktorá ovplyvňuje prežívanie pacientok. Neskorá toxicita sa prejavuje v poškodení kardiovaskulárneho systému, stratou kostnej hustoty, lymfedémom, neurotoxicitou a poruchami v sexuálnom živote. Dôležité je aj riešenie porúch psychiky, kognitívnych funkcií, sexuálnych a urologických problémov. O onkologickú pacientku po liečbe by malo byť postarané v rámci spolupráce praktického lekára, onkológa, rehabilitačného lekára, gynekológa, psychiatra, neurológa, reumatológa a ďalších odborníkov.

Kľúčové slová: neskorá toxicita liečby, recidíva, prežívanie, karcinóm prsníka, kvalita života

Follow-up of breast cancer patients for breast cancer

Nearly two-thirds of breast cancer patients survive 10 years. Therefore, their monitoring is necessary both due to possible recurrence, but also due to the late toxicity of treatment they have received. Equally important are aspects of mental, physical and social adaptation. In Slovakia the investigation algorithm is based on ESMO recommendations. Imaging examinations are focused on early diagnosis of local and regional recurrence, which affects patients survival. Management of late toxicity is focused on detection of cardiotoxicity, lymphedema, loss of bone density. Important is also to address mental disorders, cognitive functions, sexual and urological problems. Cancer patient after treatment should be cared for in collaboration with a general practitioner, oncologist, rehabilitation physician, gynecologist, psychiatrist, neurologist, rheumatologist and other professionals.

Key words: late toxicity of treatment, recurrence, survival, breast cancer, quality of life

Onkológia (Bratisl.), 2020;15(3):165-169

Úvod

Desaťročné prežívanie pri karcinóme prsníka sa pohybuje na úrovni 70 %, pričom najväčšie riziko rekurencie je prvé dva roky od diagnózy, ale pretrváva na úrovni 2 % – 5 % počas ďalších 5 – 20 rokov (1, 2).

Keďže značný počet pacientok prežíva po ukončení onkologickej liečby, otvárajú sa otázky v súvislosti s postupmi zameranými na:

- zníženia rekurencie a duplicitného nádoru prsníka,
- sledovanie a liečbu neskej toxicity chemoterapie, rádioterapie a hormonálnej liečby,
- kvalitu života, ktorú môže ovplyvniť psychické rozpoloženie, prírastok na hmotnosti, vnímanie vlastného tela, fyzické obmedzenie po operácii a následnej liečbe.

Neexistuje žiadna randomizovaná štúdia, ktorá by sa zaoberala sledovaním pacientov po onkologickej liečbe pomocou zadaných protokolov a balancovala potreby pacienta na jednej strane

Tabuľka 1. Sledovanie pacientok po onkologickej liečbe pre karcinóm prsníka podľa ESMO odporúčaní

Vyšetrenie	Interval	Poznámka
Anamnéza, fyzikálne vyšetrenie	každé 3 – 4 mesiace prvé dva roky každých 6 – 8 mesiacov počas 3 – 5 rokov	každých 6 mesiacov u nízkorizikových a DCIS
Mamografia	ročne	
USG, MRI vyšetrenie	podľa zväženia	mladý vek, denzné prsníky, genetická a rodinná záťaž, lobulárny karcinóm
Gynekologické vyšetrenie	ročne	pacientky na liečbe tamoxifénom
Kostná hustota	ročne, dvojročne	pacientky na liečbe inhibítormi aromatáz alebo ovariálnej supresii

a finančnú náročnosť týchto postupov a ich reálnu dostupnosť na strane druhej.

Podľa ESMO odporúčaní by sledovanie pacientok malo prebiehať podľa tabuľky 1. Samozrejme, ku každej pacientke sa musí pristupovať individuálne a doriešiť všetky symptómy, ktoré môžu naznačovať recidívu ochorenia.

Rutinné laboratórne odbery, onkomarkery, zobrazovacie vyšetrenia mimo prešetrenia prsníkov (CT, PET/CT, usg abdomenu, RTG pľúc) sa neodporúčajú. Indikované sú v prípade symptómov, ktoré treba diagnosticky spracovať.

Prejavy toxicity liečby

Návaly

Najčastejšie sa karcinóm prsníka diagnostikuje vo veku 50 – 69 rokov (1). V tomto období u väčšiny žien nastáva prirodzená menopauza, ktorú sprevádzajú vazomotorické symptómy. Okrem toho u časti mladých pacientok navodíme chemoterapiou a hormonálnou liečbou predčasnú menopauzu. Jej vznik závisí od veku, použitých cytostatík a ich kumulatívnej dávky (3). Menopauzálné príznaky sú častým nežiaducim účinkom

hormonálnej liečby, ktorej dĺžka podávania sa navyše predlžuje na 10 rokov najmä u pacientok s vysokým rizikom recidívy. Užívanie tamoxifenu spôsobuje návaly u 80 % pacientok, tretina z nich ich opisuje ako ťažké vedúce k prerušeniu liečby (4). Jedným z nežiaducich účinkov inhibítorov aromatázy sú aj návaly, ale sú menej časté a v menšej intenzite ako pri tamoxifene. Napríklad v štúdiu ATAC tamoxifen v porovnaní s inhibítormi aromatázy spôsoboval vazomotorické symptómy 40,9 % a 35,7 %. Návaly navodené onkologickou liečbou sa horšie tolerujú ako v prípade návalov pri prirodzenej menopauze (5).

Návaly sú definované ako náhle vzniknutý pocit horúčavy na tvári, krku a hrudníku. Sú sprevádzané potením, začervenaním pokožky, niekedy aj palpáciami a úzkosťou. Môže sa objaviť aj zimnica.

Mechanizmus vzniku nie je jasný, predpokladá sa porucha na úrovni termoregulačného centra v hypofýze. Za normálnych okolností termoregulačné centrum udržuje jadrovú teplotu tela v určitom rozmedzí. Pri zvýšení teploty sa objaví potenie, ktoré telo ochladí, a pri znížení teploty, naopak, zimnica s triaškou, ktoré vedú k produkcii tepla. Predpokladá sa, že menopauzou navodená nižšia hladina estrogénov a ďalších hormónov spôsobí zníženie spodnej hranice teploty termoregulačného centra (6). Jednou z možností, ako riešiť návaly navodené menopauzou, je hormonálna substitučná liečba, ktorá zvyšuje riziko vzniku karcinómu prsníka (7) a aj riziko rekurencie u pacientok, ktoré karcinóm prekonali, preto sa neodporúča (8).

Z medikamentózne liečby možno využiť preparáty SSRI (selektívna blokáda spätného vychytávania sérotonínu), SNRI (inhibítory spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalínu) – paroxetín, fluoxetín, citalopram, venlafaxín. Treba byť obozretný, pretože táto skupina liekov patrí medzi silné inhibítory cytochrómu P450 2D6. Je to metabolická dráha, ktorou sa tamoxifen mení na účinný endoxifen. Preto môže dôjsť k zníženiu efektivity tamoxifenu pri ich súbežnom užívaní. Najmenší inhibičný účinok sa dokázal pri venlafaxíne. (ASCO Breast cancer survivorship care guideline, Runowicz, J Clin Oncol 2016).

Použitie fytoestrogénov gabapentínu, klonidínu, oxybutínu v tejto indikácii je otázne. Sľubné výsledky nám prináša elektroakupunktúra (9).

Z režimových opatrení by mohli byť efektívne fyzická aktivita, vetranie miestnosti, vhodné odievanie, vyhýbanie sa alkoholu, fajčeniu a pikantnému jedlu. Odporúča sa fyzická aeróbna aktivita v trvaní 150 minút týždenne. Mala by sa kombinovať so silovými cvičeniami s vlastnou hmotnosťou.

Problémy v sexuálnom živote

Problémy v sexuálnom živote sú spôsobené stratou libida, vaginálnou atrofiou, dyspareniou, opakovanými infekciami, depresiou, zníženým sebahodnotením a vnímaním vlastnej sexuality. Nezavisia od typu karcinómu prsníka ani od typu liečby (10). V liečbe vaginálnej atrofie preferujeme nehormonálne prípravky – lubrikanty, hydratačné gély a masti s obsahom kyseliny hyalurónovej a mliečnej (11). Pri ťažkej atrofii sa nevyhneme krátkodobému použitiu lokálnych estrogénov, ktoré sú však nevhodné u pacientok liečených inhibítormi aromatáz (12). Dôležitá je psychosociálna podpora, udržiavanie a budovanie partnerských vzťahov, psychoterapia, niekedy aj skupinová terapia.

Ak sa pár rozhodne mať dieťa, rodičovstvo musí byť naplánované po ukončení chemoterapie, rádioterapie a biologickej liečby. Liečba tamoxifénom by mala byť ukončená minimálne tri mesiace a trastuzumabom 7 mesiacov pred počatím. Hormonálna liečba by sa nemala ukončiť skôr ako 18 mesiacov od jej začatia (13).

Mastektómia predstavuje zásah do integrity ženskosti. V súčasnosti sa rozširujú možnosti rekonštrukčných operácií implantátom alebo autológnyim štepom, ktoré hradí zdravotná poisťovňa. Rekonštrukcie sú väčšinou odložené, plánované po ukončení onkologickej adjuvantnej liečby, najskôr pol roka po externej rádioterapii. Možnosťou je aj využívanie protetických pomôcok epitéz.

Únava

Únava vyskytujúca sa v súvislosti s nádorovým ochorením je častý symptóm, ktorý pretrváva dlhodobo aj

po ukončení liečby. Definuje sa ako pocit fyzického, emocionálneho a kognitívneho vyčerpania, ktorý vzniká v súvislosti s onkologickou diagnózou. Môže sa objaviť v priebehu liečby alebo až po nej (14). Je závažnejšia ako bežná únava a svojou intenzitou nezodpovedá náročnosti vykonanej úlohy (15). Keďže ide o subjektívny pocit, je ťažké ju objektivizovať a kvantifikovať. Možno sa oprieť o výsledky viacerých štandardizovaných testov. Asi 30 – 60 % pacientov udáva slabosť stredne ťažkého až ťažkého stupňa počas aktívnej onkologickej liečby. U 30 % pretrváva rok po ukončení liečby a u 20 % dokonca 10 rokov po ukončení liečby (16). Častejšie sa vyskytuje u malých pacientok, nezadaných, s nízkym príjmom, komorbídnych, obéznych a málo fyzicky aktívnych (17). Mechanizmus vzniku únavy nie je celkom jasný. Predpokladá sa polymorfizmus v génoch *TNF alfa*, *IL6*, *IL 1-b* a následkom toho vyššia hladina prozápalových cytokínov, ktoré prinášajú signál do centrálneho nervového systému. Následkom toho dochádza k rozvoju únavy. Do úvahy pripadá aj alterácia hypotalamo-hypofyzárnej-adrenálnej osi (18, 19). Zmiernenie únavy prináša pravidelná fyzická aktivita. Podľa ASCO odporúčani ide minimálne o 150 minút strednej aeróbnej aktivity za týždeň (rýchla chôdza, bicyklovanie, plávanie) v kombinácii so silovým tréningom 2- až 3-krát, pokiaľ nie je kontraindikovaný (41). K zmierneniu únavy by mohli priniest aj joga, akupunktúra, muzikoterapia, masáže a kongenitálno-behaviorálna terapia (20, 21, 22, 23, 24). Štúdie sú však malé, adherencia pacientov k aktivite v štúdiu je otáznava a je aj krátky čas sledovania. Z farmakologickej liečby majú diskutabilné postavenie ginkgo a vitamín D (25).

Porucha kognitívnych funkcií

Poruchu kognitívnych funkcií opisuje viac ako 50 % pacientov, ktorí absolvovali chemoterapiu. V neuro-psychologických testoch sa zníženie kognitívnych funkcií uvádza len u 15 – 25 % (26). Túto poruchu môžeme opísať ako poškodenie pamäti, sústredenia, pozornosti a predĺženie reakčného času (27). Významne znižuje kvalitu života a núti niektoré pacientky zmeniť svoje pôvod-

né pracovné zaradenie. Väčšinou ide o ľahký a stredne ťažký stupeň zníženia kognitívnych funkcií. K úprave dochádza 6 až 12 mesiacov po ukončení liečby (28, 29). Častejšie sa vyskytuje po antracyklínoch (30). Pravdepodobne ide o dávково závislé poškodenie sivej mozgovej hmoty s poruchou perfúzie (31). Porucha kognitívnych funkcií sa opisuje aj pri liečbe inhibítormi aromatázy do 18 mesiacov od začatia liečby (32). Jej nový výskyt 6 rokov od začiatku užívania je zriedkavý (33). Nepoznáme mechanizmus, akým dochádza k poruche kognitívnych funkcií pôsobením onkologickej liečby. Predpokladá sa dysregulácia v imunitnom systéme a pôsobenie prozápalových cytokínov. Pomáha kognitívna rehabilitácia, fyzická aktivita a relaxačné programy.

Lymfedém

Lymfedém vzniká hromadením tkanivového moku v intersticiálnom priestore pri prekročení transportných a kapacitných možností lymfatického riečiska. V dôsledku stagnácie intersticiálnej tekutiny dochádza k zväčšeniu objemu epifasciálneho priestoru. Intersticiálna tekutina je bohatá na vysokomolekulárne proteíny a ďalšie makromolekuly, ktoré viažu vodu. Distálne od obštrukcie vzniká lymfatická hypertenzia vedúca k lymfangiektázii a valvulárnej insuficiencii s retrográdnym tokom lymfy z podkožia do dermálneho plexu. Steny lymfatických ciev fibrotizujú a tvoria sa lymfatické tromby. Protrahovaný a vysokoproteínový edém vedie k aktivácii adipocytov, fibroblastov a makrofágov s následnou tvorbou kolagénových vlákien a fibrosklerotického tkaniva. Epidermis hrubne, nastáva hyperkeratinizácia a niekedy obraz pomarančovej kôry (peau d'orange) (34). Porucha imunity vedie k častým infekciám v postihnutej oblasti – erysipelu, lymfangitíde, celulitíde a sekundárnym malignitám (vzácnny, ale extrémne agresívny lymfangiosarkóm, Kaposiho sarkóm, malígnny melanóm, spinocelulárny a bazocelulárny karcinóm) (35). Lymfedém možno rozdeliť do štyroch štádií (tabuľka 2) (36).

Incidencia lymfedému je 17 %. Medzi rizikové faktory vzniku patrí počet

Tabuľka 2. Štádia lymfedému

Štádium	Klinická prezentácia
0	latentný, bez pozorovateľného opuchu
1.	nie je trvalý, pri elevácii končatiny mizne alebo sa aspoň zmierni
2.	trvalý, pri elevácii končatiny pretrváva; po zatlačení vzniká jamka, neskôr tento príznak mizne
3.	deformácia postihnutej končatiny, najťažším štádiom je elefantíaz

postihnutých lymfatických uzlín, rozsah chirurgického zákroku na prsníku a v axile, rádioterapia, adjuvantná chemoterapia, lokálne infekcie a obezita (37).

Častejšie sa vyskytuje po mastektómii ako po prsník zachovávaným výkone, po exenterácii axily je 4-krát častejší ako po vyšetrení sentinelových lymfatických uzlín. U pacientok, ktoré podstúpili chirurgický zákrok a rádioterapiu, sa lymfedém vyskytuje v 20 % prípadov v porovnaní s 5,6 % pacientok, ktoré boli len operované (38).

Základom liečby lymfedému je kompletná dekongestívna terapia. Má dve fázy:

1. redukciu objemu končatiny,
2. udržanie objemu končatiny.

V prvej fáze sa používa viacvrstvomá kompresívna bandáž krátkočasnými obväzmi počas celého dňa s prestávkou na manuálnu lymfodrenáž a hygienu. Krátkočasné obväzy majú vysoký pracovný a nízky pokojový tlak. Pri cvičení a bežnej činnosti pomáhajú práci svalov pri spätnom návrate intersticiálnej tekutiny a v noci končatiny neischemizujú. Táto kompresívna liečba je nevyhnutná na redukciu objemu končatiny. Je často podceňovaná pacientom aj samotným zdravotníckym personálom. Doplňa ju manuálna a prístrojová lymfodrenáž, ktorá je súčasťou aj druhej, udržiavacej fázy. V druhej fáze sa krátkočasné obväzy vymieňajú za kompresívne rukávniky, ktoré sa nosia len v priebehu dňa. Cieľom je udržať redukovaný objem končatiny, ktorý sme dosiahli v prvej fáze (34).

Nevyhnutnou súčasťou liečby sú režimové opatrenia. Patrí sem redukcia a udržanie hmotnosti, nenosenie prsteňov, hodínok či tesného oblečenia na postihnutej strane, dôsledná hygiena, vyhýbanie sa zraneniam, dôkladné ošetrovanie porušeného kožného krytu. Pre meranie krvného tlaku a odber krvi

Tabuľka 3. Stupne zníženia kostnej denzity u postmenopauzálnych žien

	T- skóre
Norma	od -1 do +1
Osteopénia	od -1 do -2,5
Osteoporóza	menej ako -2,5

len na zdravej končatine chýbajú dôkazy. Farmakoterapia vo forme proteolytických enzýmov a venofarmák má len podporný význam (39).

Osteoporóza

Osteoporóza je systémové ochorenie skeletu, ktoré Svetová zdravotnícka organizácia definuje ako zníženie obsahu kostnej hmoty a narušenie mikroarchitektúry kostného tkaniva zapríčiňujúce zvýšenú fragilitu, čo ústi do zvýšeného rizika zlomenín už pri minimálnej traume. Vzniká teda v dôsledku nerovnováhy kostnej remodelácie, kedy odbúravanie kostí prevláda nad novotvorbou.

Vyššie riziko vzniku osteoporózy u pacientok s karcinómom prsníka súvisí s predčasne navodenou menopauzou (pri chemoterapii, terapii LHRH analógmi) a liečbou inhibítormi aromatáz. Inhibítory aromatáz zvyšujú riziko 2- až 4-násobne. Po ukončení liečby riziko klesá (40). K diagnostike osteoporózy nám pomáha denzitometria (DXA denzitometria), ktorá stanovuje smerodajnú odchýlku kostnej denzity od mladých, zdravých premenopauzálnych žien (T-skóre). Jednotlivé stupne zníženia kostnej denzity pre postmenopauzálnu ženu udáva tabuľka 3.

Zhodnotenie rizika vzniku osteoporotickej fraktúry v najbližších desiatich rokoch nám umožňuje počítačový online systém FRAX. Keďže nezohľadňuje priamo pacientky na liečbe inhibítormi aromatázy, do systému ich zadávame, ako keby mali reumatoidnú artritídu, keďže riziko zlomenín je u nich podobné (41). Medzi rizikové faktory osteoporózy patrí vyšší vek, prekonaná nízkozávažová zlomenina, liečba glukokortikoidmi, prekonaná zlomenina bedrového kĺbu u rodičov, nízka telesná hmotnosť, fajčenie, alkohol, reumatoidná artritída, nízka pohybová aktivita a nesprávna výživa. K prevencii vzniku osteoporózy u žien po prekonanom karcinóme prsníka patrí úprava životosprávy, zvýšená

pohybová aktivita, vyhýbanie sa pravidelnej konzumácii alkoholu a fajčeniu. Suplementácia vitamínom D (800 – 1000 IU za deň) a vápnika (1 200 mg za deň) znižuje úbytok kostnej hmoty a zlepšuje svalovú silu. Stabilnejšia koordinácia pohybov zabráňuje pádom (42).

Farmakologická liečba je indikovaná:

1. u pacientok s osteoporózou alebo s prekonanou nízkozáťažovou fraktúrou stavca, humeru alebo proximálneho úseku femuru,
2. s osteopéniou na liečbe inhibítormi aromatáz, ktoré majú ďalšie pridružené faktory.

V liečbe sa využívajú perorálne (ibandronát, risedronát) a intravenózne (kyselina zoledronová), bisfosfonáty. Zabráňujú úbytku kostnej hmoty, ale nebolo dokázané, že by znižovali riziko fraktúry (43, 44). Riziko zlomenín znižuje monoklonálna protilátka denosumab (45).

Neuropatia

Vyskytuje sa väčšinou po podaní taxánov v adjuvantnej liečbe. Akútna polyneuropatia je dávkovo nezávislá. Chronická je reverzibilná a väčšinou odznieva 3 – 6 mesiacov po ukončení liečby, môže však pretrvávajúť dlhodobo. Je závislá od kumulatívnej dávky. Pri paklitaxele po prekročení dávky 1 000 mg/m² a pri docetaxele 400 mg/m². Poškodzuje axonálny transport nervovými vláknami. Prejavuje sa parestéziami až pálivými bolesťami na rukách a nohách a stratou citlivosti. Častá je neistota pri chôdzi. Vyššiu pravdepodobnosť vzniku neuropatie majú diabetici, pacienti vyššieho veku, s tyreopatiou, poruchou metabolizmu lipidov, neurotoxickou chemoterapiou v minulosti, abúsom alkoholu (46). Je dokázaná genetická predispozícia na neurotoxicitu po použití taxánov (47). V liečbe sa používajú antiepileptiká (gabapentín, pregabalín), antidepresíva (duloxetín), z opioidov oxycodón (48).

Kardiotoxicity

Kardiovaskulárne ochorenia u pacientok nad 50 rokov po prekonaní karcinómu prsníka sú najčastejšou príčinou ich úmrtia (49). U pacientok s karcinómom prsníka sa kardiotoxicity objavuje v dôsledku použitia antracyklín-

nov a trastuzumabu. Prejavy kardiovaskulárnej toxicity sú uvedené v tabuľke 4 (50).

Rizikové sú najmä staršie pacientky, s kardiálnym ochorením v anamnéze, predchádzajúcou kardiotoxickou chemoterapiou, po rádioterapii na oblasť hrudníka a mediastínium, diabetičky, obézne, fajčiarky, pacientky s abúsom alkoholu. Pred začatím liečby je dôležité zhodnotenie kardiovaskulárneho rizika. Podľa toho vyberáme druh cytostatika, jeho formu, kumulatívnu dávku, dĺžku podávania, preferujeme sekvenčné podanie antracyklínov a trastuzumabu pred ich vzájomnou kombináciou.

Nie sú zadefinované odporúčania, ako sledovať pacientky s nízkym rizikom. Onkologické spoločnosti sa prikláňajú odhaliť kardiotoxicity na základe symptómov. Možno sa tak vyhnúť zbytočnej medikácii a stresu. Samozrejme, zohľadňuje sa aj pomer cena a klinický benefit (51). Kardiologické spoločnosti pacientkam odporúčajú hodnotiť dynamiku poklesu EFLK (ejekčná frakcia ľavej komory). Otázne zostáva, kedy treba začať, dokedy, ako často a v čej starostlivosti (52).

Hodnotenie symptómov kardiálnej dekompenzácie a pokles EFLK sú neskorým prejavom kardiotoxicity. Vtedy sú už zmeny v myokarde ireverzibilné a vyčerpali sa aj kompenzačné mechanizmy srdca (53). U pacientok, u ktorých došlo k poklesu EFLK, napriek liečbe sa stav upravil do pôvodných hodnôt len v 11 % prípadov. Preto včasná identifikácia vysokorizikových pacientok a liečebná prevencia sú kľúčové (54).

Vzostup hladiny troponínu do 72 hodín po podaní chemoterapie a pretrvávajúce elevované hodnoty by nám pomohlo vyselektovať skupinu pacientok s vysokým rizikom kardiálneho poškodenia a začať včasnú liečbu beta-blokátormi, ACEI (inhibitory angiotenzín konvertujúceho enzýmu), eventuálne sartanmi počas jedného roka (55).

Úprava životosprávy a fyzická aktivita (chôdza, beh, bicyklovanie, plávanie, aeróbný tréning) u pacientok po liečbe karcinómu prsníka by sa mali stať samozrejmom súčasťou ich života. Pomáhajú zlepšovať vplyv onkologickej liečby a zvyšujú kvalitu života.

Tabuľka 4. Prejavy kardiovaskulárnej toxicity po jednotlivých druhoch liečiv používaných v liečbe karcinómu prsníka

Druh liečiva	Kardiovaskulárna toxicita
antracyklíny	hypokinetická kardiomyopatia, deštrukcia kardiomyocytov
anti HER 2 blokátory	hypokinetická kardiomyopatia, porucha kontraktility
taxány	bradykardia, ischémia
fluoropyrimidíny	koronárne spazmy
cyklofosfamid	myokarditída, trombóza
inhibitory aromatázy	hyperlipidémia, hypertenzia, ischémia
rádioterapia	poškodenie koronárnych artérií, chlopň, perikarditída

Záver

Zavedenie nových diagnostických a terapeutických možností do liečby karcinómu prsníka predĺžilo prežívanie pacientok a výrazne zlepšilo ich prognózu. Sedemdesiat percent prežíva viac ako desať rokov. Otvárajú sa však nové otázky. Ako adekvátne sledovať pacientky v ére nových liečebných možností najmä z hľadiska dlhodobej toxicity liečby? Ako čo najskôr zachytiť lokoregionálnu rekurenciu s využitím nových diagnostických metód? V poslednom období sledovanie pacientok s geneticky podmieneným ochorením sa dynamicky vyvíja. Zohľadňujú sa profylaktické výkony, ktoré podstupia. Treba riešiť problémy vyplývajúce z hormonálnej liečby a neskorých toxicít chemoterapie a biologickej liečby. Zhoršená výkonnosť, porucha kognitívnych funkcií, nízke sebahodnotenie ovplyvňujú kvalitu života žien po liečbe. Preto koordinácia praktického lekára, onkológa, rehabilitačného pracovníka, trénera, psychológa umožní pacientkam rýchlejšie a bezbolestnejšie sa adaptovať do bežného života.

Literatúra

1. Allemani C, Minicozzi P, Berrino F, et al. Predictions of survival up to 10 years after diagnosis for European women with breast cancer in 2000-2002. *Int J Cancer*. 2013;132(10):2404-2412.
2. Pan H, Gray R, Braybrooke J, et al. 20-year risks of breast-cancer recurrence after stopping endocrine therapy at 5 years. *N Engl J Med*. 2017;377(19):1836-1846.
3. Goodwin PJ, Ennis M, Pritchard KI, et al. Risk of menopause during the first year after breast cancer diagnosis. *J Clin Oncol*. 1999;17(8):2365-70.
4. Moraska AR, Jones JM, Sideras K, et al. Management of hot flashes in breast cancer patients. *Eur J Clin Med Oncol*. 2012;4(1):1-9.
5. Mar Fan HG, Houé de Tchen N, Chemerynsky I, et al. Menopausal symptoms in women undergoing chemotherapy-induced

- ced and natural menopause: a prospective controlled study. *Ann Oncol.* 2010;21:983-7.
6. Morrow PHKH, Mattair DN, Hortobagyi GN. Hot Flashes: a review of pathophysiology and treatment modalities. *Oncologist.* 2011;16(11):1658-64.
7. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women principal results from the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. *JAMA.* 2002;288(3):321-33.
8. L'Espérance S, Frenette S, Dionne A, Dionne JY. Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO). Pharmacological and non-hormonal treatment of hot flashes in breast cancer survivors: CEPO review and recommendations. *Support Care Cancer.* 2013;21:1461-74.
9. Mao JJ, Bowman MA, Xie SX, et al. Electroacupuncture versus Gabapentin for Hot Flashes Among Breast Cancer Survivors. *J Clin Oncol.* 2015;33(31):3615-2.
10. Speer JJ, Hillenberg B, Sugrue DP et al. Study of sexual functioning determinants in breast cancer survivors. *Breast J.* 2005;11(6):440-7.
11. Chen J, Geng L, Song X, et al. Evaluation of the efficacy and safety of hyaluronic acid vaginal gel to ease vaginal dryness: a multicenter, randomized, controlled, open-label, parallel-group, clinical trial. *J Sex Med.* 2013;10(6):1575-84.
12. Kendall A, Dowsett M, Folkler E, et al. Vaginal estradiol appears to be contraindicated in postmenopausal women on adjuvant aromatase inhibitors. *Ann Oncol.* 2006;17(4):584-7.
13. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S et al. Early Breast Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2019;30(10):1194-1220.
14. NCCN guidelines for supportive care. Available online: https://www.nccn.org/professionals/physicians_gls/pdf/fatigue.pdf (accessed on 1 November 2019).
15. Andrykowski MA, Curran SL, Lightner R. Off-treatment fatigue in breast cancer survivors: A controlled comparison. *J Behav Med.* 1998;21(1):1-18.
16. Abrahams HJ, Gielissen MF, Schmits IC, et al. Risk factors, prevalence, and course of severe fatigue after breast cancer treatment: A meta-analysis involving 12 327 breast cancer survivors. *Ann Oncol.* 2016;27(6):965-974.
17. Donovan KA, Small BJ, Andrykowski MA, Utility of a cognitive-behavioral model to predict fatigue following breast cancer treatment. *Health Psychol.* 2007;26(4):464-472.
18. Bower JE. Cancer-related fatigue - Mechanisms, risk factors, and treatments. *Nat Rev Clin Oncol.* 2014;11:597-609.
19. Reinertsen KV, Grenaker Alnaes GI, Landmark-Hoyvik H, et al. Fatigued breast cancer survivors and gene polymorphisms in the inflammatory pathway. *Brain Behav Immun* 2011;25(7):1376-1383.
20. Taso CJ, Lin HS, Lin WL, et al. The effect of yoga exercise on improving depression, anxiety, and fatigue in women with breast cancer: A randomized controlled trial. *J Nurs Res.* 2014;22(3):155-164.
21. Pan YQ, Yang KH, Wang YL, et al. Massage interventions and treatment-related side effects of breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Oncol.* 2014;19(5):829-841.
22. Sood A, Barton DL, Bauer BA et al. A critical review of complementary therapies for cancer-related fatigue. *Integr Cancer Ther.* 2007;6(1):8-13.
23. Chuang CY, Han WR, Li PC, et al. Effects of music therapy on subjective sensations and heart rate variability in treated cancer survivors: A pilot study. *Complement Ther Med.* 2010;18(5):224-226.
24. Gielissen MF, Verhagen CA, Bleijenberg G. Cognitive behaviour therapy for fatigued cancer survivors: Long-term follow-up. *Br J Cancer.* 2007;97(5):612-618.
25. Finnegan-John J, Molassiotis A, Richardson A, et al. A systematic review of complementary and alternative medicine interventions for the management of cancer-related fatigue. *Integr Cancer Ther.* 2013;12(4):276-290.
26. Lange M, Joly F, Vardy J, et al. Cancer Related Cognitive Impairment: An update on state of the art, detection, and management strategies in cancer survivors. *Ann Oncol.* 2019;30(12):1925-1940.
27. Joly F, Giffard B, Rigal O, et al. Impact of Cancer and Its Treatments on Cognitive Function: Advances in Research From the Paris International Cognition and Cancer Task Force Symposium and Update Since 2012. *J Pain Symptom Manag.* 2015;50(6):830-841.
28. Janelins MC, Heckler CE, Peppone LJ, et al. Cognitive Complaints in Survivors of Breast Cancer after Chemotherapy Compared with Age-Matched Controls: An Analysis from a Nationwide, Multicenter, Prospective Longitudinal Study. *J Clin Oncol.* 2017;35(5):506-514.
29. Collins B, Mackenzie J, Tasca GA, et al. Persistent cognitive changes in breast cancer patients 1 year following completion of chemotherapy. *J Int Neuropsychol Soc.* 2014;20:370-379.
30. Kesler SR, Blayney DW. Neurotoxic Effects of Anthracycline-vs Nonanthracycline-Based Chemotherapy on Cognition in Breast Cancer Survivors. *JAMA Oncol.* 2016;2(2):185-192.
31. Feng Y, Zhang XD, Zheng G, et al. Chemotherapy-induced brain changes in breast cancer survivors: Evaluation with multimodality magnetic resonance imaging. *Brain Imaging Behav.* 2019;13(6):1799-1814.
32. Joly F, Giffard B, Rigal O, et al. Impact of Cancer and Its Treatments on Cognitive Function: Advances in Research From the Paris International Cognition and Cancer Task Force Symposium and Update Since 2012. *J Pain Symptom Manag.* 2015;50(6):830-841.
33. Van DK, Crespi CM, Bower JE, et al. The cognitive effects of endocrine therapy in survivors of breast cancer: A prospective longitudinal study up to 6 years after treatment. *Cancer.* 2019;125(5):681-689.
34. Benda K. Lymfedém končetin v ordinaci praktického lékaře. *Med Pro Praxi.* 2006;6:276-279.
35. Pereira de Godoy JM, Azoubel LM, Guerreiro Godoy M de F. Erysipelas and lymphangitis in patients undergoing lymphedema treatment after breast-cancer therapy. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat* 2009;18(2):63-65.
36. International Society of Lymphology. The diagnosis and treatment of peripheral lymphedema: 2013 Consensus Document of International Society of Lymphology. *Lymphology.* 2013;6(1):1-11.
37. Penn IW, Chang YC, Chuang E, et al. Risk factors and prediction model for persistent breast-cancer-related lymphedema: a 5-year cohort study. *Support Care Cancer.* 2019;27(3):991-1000.
38. DiSipio T, Rye S, Newman B et al. Incidence of unilateral arm lymphoedema after breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2013;14(6):500-15.
39. Vrtělová P, Coufal O, Fait V, et al. Lymfedém po operaci na spádových lymfatických uzlinách pro karcinom prsu. *Klin Onkol.* 2017;30(1):34-40.
40. Hadji P, Aapro MS, Body JJ, et al. Management of Aromatase Inhibitor-Associated Bone Loss (AIBL) in postmenopausal women with hormone sensitive breast cancer: joint position statement of the IOF, CABS, ECTS, IEG, ESCEO IMS and SIOG. *J Bone Oncol.* 2017;7:1-12.
41. Lester JE, Dodwell D, Horsman JM et al. Current management of treatment-induced bone loss in women with breast cancer treated in the United Kingdom. *Br J Cancer.* 2006;94(1):30-35.
42. Kling JM, Clarke BL, Sandhu NP. Osteoporosis prevention, screening, and treatment: a review. *J Womens Health (Larchmt).* 2014;23(7):563-572.
43. Safra T, Bernstein Molho R, Greenberg J et al. The protective effect of zoledronic acid on bone loss in postmenopausal women with early breast cancer treated with sequential tamoxifene and letrozole: a prospective, randomized, phase II trial. *Oncology.* 2011;81(5-6):298-305.
44. Van Poznak C, Hannon RA, Mackey JR et al. Prevention of aromatase inhibitor-induced bone loss using risendronate: the SABRE trial. *J Clin Oncol.* 2010;28(6):967-975.
45. Ellis GK, Bone HG, Chlebowski R et al. Randomized trial of denosumab in patients receiving adjuvant aromatase inhibitors for nonmetastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26(30):4875-4882.
46. Grisold W, Cavaletti G, Windebank AJ. Peripheral neuropathies from chemotherapeutics and targeted agents: diagnosis, treatment, and prevention. *Neuro Oncol.* 2012;14(Suppl 4):iv45-54.
47. Frederiks CN, Lam SW, Guchelaar HJ, et al. Genetic polymorphisms and paclitaxel or docetaxel induced toxicities: A systematic review. *Cancer Treat Rev.* 2015;41(10):935-950.
48. Chu SH, Lee YJ, Lee ES, et al. Current use of drugs affecting the central nervous system for chemotherapy-induced peripheral neuropathy in cancer patients: a systematic review. *Support Care Cancer.* 2015;23(2):513-524.
49. Curigliano G, Cardinale D, Dent S, et al. Cardiotoxicity of anticancer treatments: Epidemiology, detection, and management. *CA Cancer J Clin.* 2016;66(4):309-25.
50. Colombo A, Cipolla CM, Beggiato M, et al. Cardiac toxicity of anticancer agents. *Curr Cardiol Rep.* 2013;15(5):362.
51. Armenian SH, Lacchetti C, Barac A, et al. Prevention and monitoring of cardiac dysfunction in survivors of adult cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol.* 2017;35(8):893-911.
52. Cardinale D, Cipolla CM. Chemotherapy-induced cardiotoxicity: importance of early detection. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2016;14(12):1297-9.
53. Cardinale D, Biasillo G, Cipolla CM. Curing cancer, saving the heart: a challenge that cardioncology should not miss. *Curr Cardiol Rep.* 2016;18(6):51.
54. Cardinale D, Colombo A, Bacchiani G, et al. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. *Circulation* 2015;131(22):1981-8.
55. Cardinale D, Ciceri F, Latini R, et al. ICOS-ONE Study Investigators Anthracycline-induced cardiotoxicity: A multicenter randomised trial comparing two strategies for guiding prevention with enalapril: The International CardioOncology Society-one trial. *Eur J Cancer* 2018;94:126-37.

MUDr. Miroslava Malejčiková

II. onkologická klinika LF UK, NOÚ
Klenová 1, 833 10 Bratislava
miroslava.malejcikova@nou.sk