

Život po onkologickej liečbe detských pacientov

MUDr. Sabína Smahová, MUDr. Judita Puškáčová, PhD., doc. MUDr. Alexandra Kolenová, PhD.

Klinika detskej hematológie a onkológie, NÚDCH a LF UK, Bratislava

Pozoruhodný úspech v liečbe detských malígnych ochorení v ostatných štyroch dekádach so sebou prináša aj nevyhnutnosť vyhodnocovať vplyv intenzívnej onkologickej liečby na pacientov po jej ukončení. Predčasná mortalita a vysoká prevalencia chronických zdravotných ťažkostí predstavujú závažné neskoré komplikácie onkologickej liečby, ktoré vytvárajú potrebu celoživotnej zdravotnej starostlivosti. Vhodne zvolené skriningové vyšetrenia môžu významne redukovat' riziko ich vzniku a zlepšiť kvalitu života. Neodmysliteľnou súčasťou úspešne ukončenej onkologickej liečby je aj dobrá informovanosť pacientov o ich zdravotnom stave, o možnostiach a intervaloch sledovania, prevencii či liečbe neskorých následkov. Kľúčovým je aj prechod zo starostlivosti detského onkológa do starostlivosti onkológa pre dospelých s predpokladom dobrej kooperácie pacienta. Dôležitým krokom je aktualizácia konceptu prechodnej starostlivosti na základe odporúčaní založených na dôkazoch.

Kľúčové slová: detské onkologické ochorenie, neskoré následky, kvalita života, dlhodobé prežívanie, sledovanie po ukončení liečby, prechodná zdravotná starostlivosť

Pediatric cancer survivorship

The remarkable success in treating pediatric malignancies over the past 40 years made it imperative to evaluate the impact of intensive cancer treatment on survivors. Early mortality and high prevalence of chronic medical conditions represent significant problems resulting in the necessity of subsequent lifelong follow-up, based on the fact, that appropriate screening methods may reduce the risk, thus enhance the quality of long-term survival. It is particularly important to provide knowledge at the completion of therapy regarding survivors current health status and systematic surveillance and follow-up practices to prevent potential long-term toxicity or to treat the late-occurring events after the treatment for childhood cancer. The optimal model of transition from pediatric subspecialty to adult subspecialty requires appropriate compliance of the patient, especially in the context of cancer survivorship. The first step is to redefine the concept of transition care for survivors of childhood cancer based on existing evidence.

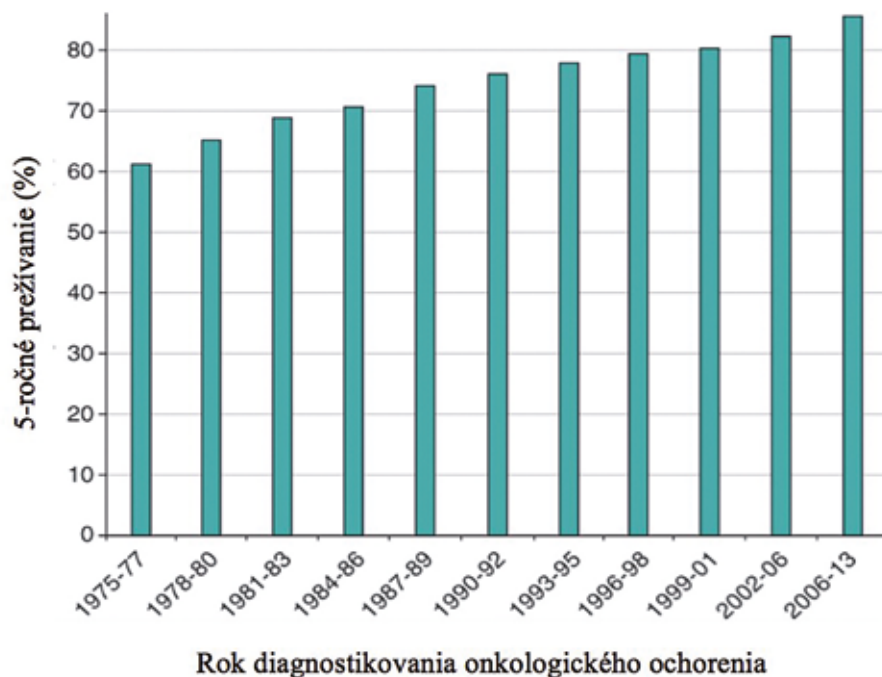
Key words: childhood cancer, late effects, quality of life, long-term survival, long-term follow-up care, transition care

Onkológia (Bratisl.), 2020;15(3):176-185

Úvod

Onkologické ochorenie vo veku do 20 rokov je považované za zriedkavé, predstavujúc približne 1 % všetkých novodiagnostikovaných prípadov v populácii. Napriek tomu, že 5-ročné prežívanie pacientov vo vyspelých krajinách, akými sú napríklad Spojené štáty americké, stúplo zo 61 % v rokoch 1975 – 1977 na 84,8 % v rokoch 2007 – 2013 (obrázok 1), malígne ochorenia pretrvávajú na prvej priečke príčin mortality neúrazového charakteru u osôb od 1 – 19 rokov (1, 2). Za tento pozoruhodný úspech vo vývoji 5-ročného prežívania vo veľkej miere vďačíme pokrokom v diagnostickom i terapeutickom prístupe, podpornej liečbe a zároveň zaradeniu pacientov do medzinárodných klinických štúdií. Vďaka novým poznatkom sa zmenila stratégia liečby mnohých onkologických ochorení, akým je napríklad non-Hodgkinov lymfóm (NHL), z „one size fits all“ (nepersonalizovaného prístupu bez ohľadu na mnohé premenné), na individualizovaný prístup v liečbe tejto

Obrázok 1. 5-ročné prežívanie pacientov (deti mladšie ako 19 rokov) vo vzťahu k roku, keď im bolo onkologické ochorenie diagnostikované. Upravené podľa Asselin (2020)



heterogénnej skupiny ochorení. Dnešná detská onkológia smeruje k dôkladnej stratifikácii pacientov podľa rizika, a tým k modifikácii, optimalizácii a individua-

lizácii terapie založenej na miere agresivity malígneho ochorenia (3).

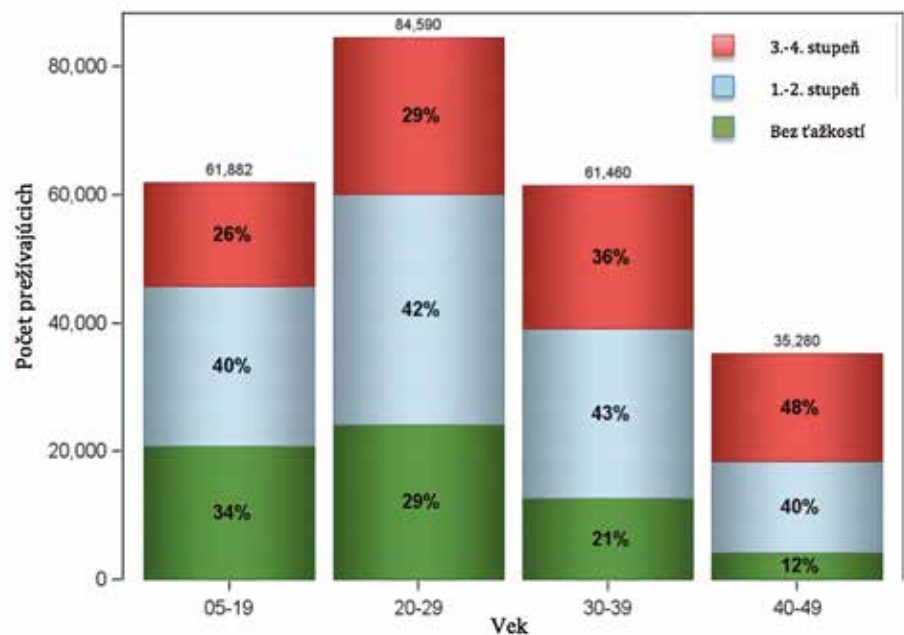
Za dlhodobé prežívanie je považované prežitie 5 a viac rokov po začatí

terapie alebo aspoň dva a viac rokov po jej ukončení. Štúdie venujúce sa mortalite detských onkologických pacientov preukázali, že úmrtie do 15 rokov od začatia liečby nastalo približne v 10 % prípadov, a to väčšinou z dôvodu rekurencie liečebného ochorenia, sekundárnej malignity či kardiovaskulárneho ochorenia (4). Významným rozdielom medzi dospelou a detskou populáciou je nepomerne vyššia očakávaná dĺžka života, kedy u vyliečených pediatrických onkologických pacientov predpokladáme mnohokrát prežitie 70 a viac rokov po ukončení liečby. Ďalším nemenej významným rozdielom je výskyt komorbidít spojených najmä s vyšším vekom pacienta (5). Práve vízia dlhoročného prežívania nekomplikovaného závažnými komorbiditami v predchorobí je dostatočnou motiváciou na hľadanie možností redukcie liečby, samozrejme, bez zníženia jej benefitu. Dlhodobé sledovanie pacienta podľa štandardizovaných postupov vedie kčasnej diagnostike neskorých následkov liečby.

Neskoré následky liečby

Koncom šesťdesiatych rokov bolo zistenie, že pediatrické neoplazmy reagujú na použitie chemoterapie základom pre klinické štúdie, ktoré testovali využitie viacerých terapeutických agens v liečbe leukémie a embryonálnych tumorov. V roku 1972 Národný onkologický inštitút (NCI) poveril lekárov z Children's Hospital of Philadelphia preskúmať záznamy pacientov, ktorí prežili aspoň 5 rokov po iniciovaní onkologickej liečby. Primárnym cieľom bolo skúmať prevalenciu nových benígnych i malígnych neoplaziem. Medzi sekundárne ciele patrilo aj systematické prehľad iných komplikácií asociovaných s liečbou onkologických ochorení. Mnohé záznamy poukazovali na závažnú akútnu toxicitu spojenú s intenzívnou liečbou spomínaných ochorení, zároveň bol popísaný vznik sekundárnych malignít asociovaných s použitím rádioterapie v liečbe postihnutia centrálného nervového systému (CNS) u pacientov s akútnou lymfoblastovou leukémiou (ALL) či jej rekurencie v CNS. Len veľmi malá pozornosť bola venovaná iným aspektom zdravia pacientov s onko-

Obrázok 2. Odhadovaná prevalencia chronickej morbidity u detských onkologických pacientov zaradených do Childhood Cancer Survival Study. Stupeň 1-2 predstavuje mierne/stredne ťažké chronické následky, stupeň 3-4 závažné až život ohrozujúce chronické následky. Upravené podľa Phillips et al. 2016



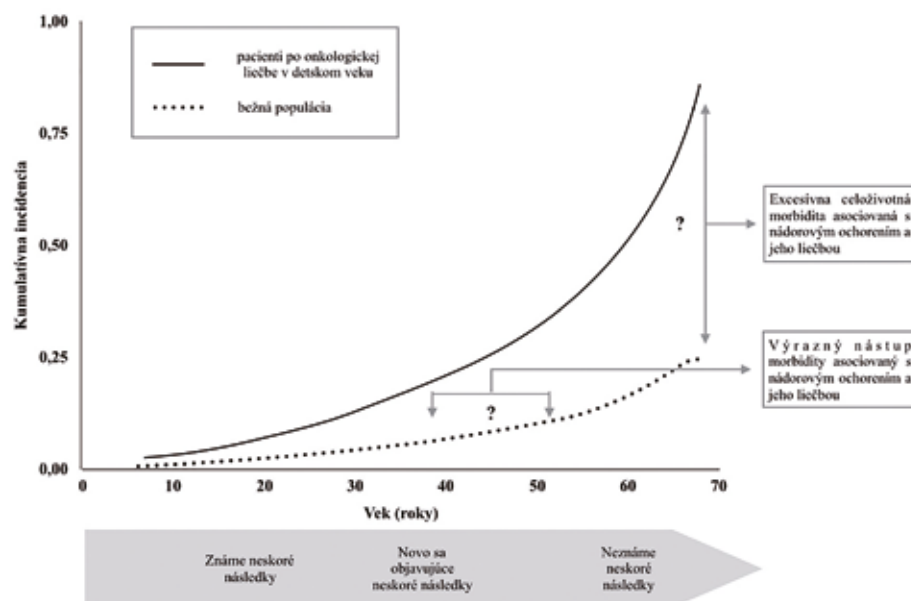
logickým ochorením. Odpovedajúc na nedostatky predchádzajúceho úsilia bola oficiálne založená Late Effects Study Group (LESG), ktorá odhalila závažné neskoré následky liečby, akými sú napríklad infertilita či hypoplázia tkanív v ožarovanom poli (5). Práve retrospektívne štúdie poukázali na fakt, že pacienti po dosiahnutí dlhodobej kompletnej remisie predstavujú rizikovú populáciu z hľadiska zvýšenej morbidity a predčasnej mortality. Odhadovanú prevalenciu chronickej morbidity podľa veku a pohlavia zobrazuje obrázok 2. V sedemdesiatych rokoch minulého storočia detskí onkológovia vyvinuli liečebné protokoly pre onkologické ochorenia s najvyššou incidenciou v detskej populácii. Zistenie, že vysoký percentuálny podiel pacientov dosahoval kompletnú remisiu, v ktorej dlhodobo zotrúvali, podnietil vznik randomizovaných klinických štúdií, ktoré skúmali efektivitu zmien v dávkovaní a rozpise liekov, rovnako aj odlišné prístupy vo využívaní radiačnej terapie a chirurgickej intervencie. Porovnanie vybraných skupín pacientov poukázalo na antineoplastické lieky, ktoré sú vo zvýšenej miere asociované so skorými i neskorými komplikáciami liečby. Už v polovici osemdesiatych rokov sme poznali širokú škálu následkov liečby podľa jednotných terapeutických schém a ich alternatív.

Mnohí pacienti po ukončení liečby viedli normálny život bez postihnutia. Iní však trpeli neskorými následkami liečby, počínajúc jemnými kozmetickými zmenami až po život ohrozujúce orgánové dysfunkcie a sekundárne malignity. Vzostup počtu prežívajúcich pacientov umožnil vedcom skúmať vzťah medzi špecifickými aspektmi protinádorovej liečby a pridruženými nežiaducimi účinkami ovplyvňujúcimi kvalitu i dĺžku života po jej ukončení. Medzi najväčšie retrospektívne štúdie celosvetovo sa zaradila Childhood Cancer Survivor Study (CCSS) z USA. Z analýzy dát vyplýva, že až 2/3 pacientov, ktorí prežili 30 rokov od ukončenia liečby, trpia neskorými následkami v rôznych formách (6). Stúpajúca krivka výskytu neskorých následkov je zobrazená na obrázku 3.

Európske úsilie reprezentuje okrem iných British Childhood Cancer Survivor Study (BCCS) z Veľkej Británie, škandinávská The Nordic Adult Life after Childhood Cancer in Scandinavia (ALiCCS), švajčiarska The Swiss Childhood Cancer Survivor Study (SCCSS) a nemecká štúdia VIVE, so súborom pacientov vo veku od 25 do 45 rokov, u ktorých boli vyhodnocované somatické neskoré následky liečby, kvalita života, únava a sociodemografické faktory.

Pancare je unikátna multidisciplinárna paneurópska sieť, ktorá

Obrázok 3. Incidencia neskorých komplikácií asociovaných s onkologickým ochorením a jeho liečbou môže byť u 60- až 70-ročných pacientov viac ako 90 %. Upravené podľa Langer et al. (2017)



Obrázok 4. Krajiny Európy s existujúcimi národnými registrami (čierna), krajiny v procese tvorby národných registrov (tmavosivá), krajiny poskytujúce informácie do medzinárodných európskych registrov (svetlosivá). K roku 2020 sa Slovensko zaraďuje medzi krajiny v procese tvorby národných registrov. Upravené podľa Winther et al. (2015)



zastrešuje zdravotníckych pracovníkov, osoby, ktoré boli v detstve liečené na onkologické ochorenie a ich rodiny. Jej cieľom je zabezpečiť rovnosť v prístupe k zdravotnej starostlivosti. Medzi jej dôležité funkcie patrí aj vedenie medzinárodného výskumu a následné vytváranie databázy informácií, dostupných pre všetky európske krajiny. Vedecké projekty PanCare

Childhood and Adolescent Cancer Survivor Care and Follow-Up Studies (PanCareSurFup) a PanCareLIFE sú unikátnou spoluprácou vzniknutou na európskej pôde, financovanou zo zdrojov Európskej únie. PanCareSurFup je 5-ročný projekt, v rámci ktorého boli od roku 2011 zozbierané a spracované údaje o viac ako 100 000 deťoch a adolescentoch liečených na onkologické

ochorenie v období medzi rokmi 1940 – 2000. Vďaka úzkej spolupráci mnohých európskych krajín a centrálnemu spracovaniu dát ide o celosvetovo najväčšiu skupinu svojho druhu. Cieľom projektu bolo zmapovať výskyt ochorení srdca, sekundárnych malignít, neskorej mortality pacientov a vytvoriť výstup vo forme paneurópskej virtuálnej databázy. PanCareLIFE skúma riziko vzniku porúch fertility a sluchu (v súvislosti s terapeutickým využitím cisplatiny). Zároveň sa zameriava na kvalitu života ovplyvnenú predchádzajúcimi faktormi (7). Krajiny, ktoré sa zúčastnili na zbere údajov alebo majú národný register neskorých následkov liečby, sú vyznačené na obrázku 4.

Najnovším projektom je PanCareFollowUp, ktorý prebieha od roku 2019 v štyroch európskych krajinách (Belgicko, Česká republika, Taliansko, Švédsko). Jeho úlohou je zabezpečiť najlepšiu možnú, na dôkazoch založenú zdravotnú starostlivosť osobám, ktoré v detstve alebo v adolescencii prekonali onkologické ochorenie a následne overiť jej kvalitu, efektivitu a rentabilitu. V rámci projektu bude testované aj využitie elektronického preukazu osôb, ktoré boli v detstve alebo v adolescencii liečené na onkologické ochorenie s využitím e-zdravotníctva. Cieľom je aj intervenovať v oblasti zmeny životného štýlu s prihliadnutím na individuálne potreby pacienta. Výstupom projektu budú aj materiály, ktoré pomôžu replikovať efektívne a overené postupy v iných krajinách EÚ.

K roku 2020 sa odhadovaný počet žijúcich Európanov, ktorí sa v detstve alebo v adolescencii liečili na onkologické ochorenie, blíži k 500 000 (8). Zachovanie zdravia a najvyššej možnej kvality života po ukončení liečby vo všetkých vekových skupinách bude v budúcnosti predstavovať nielen sociálny, ale aj ekonomický záujem spoločnosti. Následky liečby môžu perzistovať nadväzujúc na akútne epizódy vzplanutia v priebehu liečby, môžu sa objaviť s určitým odstupom, prípadne vzniknúť o dekády neskôr. Ich podstata je ovplyvnená samotným nádorom (histológia, topografia, štádium), avšak aj terapeutickým prístupom (chemoterapia, rádioterapia,

Tabuľka 1. Percentuálne zastúpenie jednotlivých nemalígnych neskorých následkov onkologickej liečby podľa Gebauer J, et al. Oncology Research and treatment (2018)

Neskoré následky	Pacienti, n (%)
Celkovo	141 (64,1)
Ochorenia endokrinného systému	42 (19,1)
Poruchy fertility	38 (17,3)
Ochorenia centrálneho a periférneho nervového systému	37 (16,8)
Metabolické zmeny	35 (15,9)
Psychiatrické poruchy	33 (15,0)
Extrakraniálne benígne tumory	26 (11,8)
Ortopedické ťažkosti	24 (10,9)
Ochorenia kardiovaskulárneho systému	19 (8,6)
Otorinolaryngologické ťažkosti	19 (8,6)
Gastrointestinálne ochorenia	18 (8,2)
Pľúcne ochorenia	16 (7,3)
Hematologické ochorenia	13 (5,9)
Oftalmologické ochorenia	13 (5,9)
Nefropatie	12 (5,5)
Ochorenia kostí	10 (4,5)
Ochorenia kože a kožných adnex	8 (3,6)
Hypogamaglobulinémia	5 (2,3)
Reakcia štep proti hostiteľovi (chronicky)	4 (1,8)

chirurgická intervencia) a individuálnymi faktormi zo strany pacienta (pohlavie, vek v čase diagnózy, komorbidita, určitá genetická predispozícia).

Neskoré následky liečby delíme na somatické a psychologické. Z 220 pacientov zaradených do nemeckej štúdie sa v 141 prípadoch prejavil jeden alebo viac neskorých následkov liečby. Výsledné percentuálne zastúpenie jednotlivých neskorých následkov je uvedené v tabuľke 1. Kauzálna súvislosť medzi terapeutickou intervenciou a neskorými následkami je v tabuľke 2. Podľa časového odstupu od ukončenia antineoplastickej liečby poznáme včasné neskoré následky a oneskorené neskoré následky liečby (9).

Včasné neskoré následky liečby

Príkladom následkov označovaných ako „včasné neskoré následky“, ktoré sa objavujú po menej ako 5 rokoch od ukončenia terapie, sú:

- nefrotoxicita po ifosfamide, cisplatine (karboplatine),
- ototoxita po cisplatine (karboplatine),
- osteonekróza po terapii ALL/non-Hodgkinovho lymfómu (dexametazón, prednizón).

Tabuľka 2. Často sa objavujúce neskoré následky onkologickej liečby u detí, terapeutická modalita a dokázané rizikové faktory asociované s ich vznikom. Upravené podľa Armenian et al. (2013)

Nežiaduce účinky	Terapeutická modalita asociovaná so zvýšeným rizikom	Najdôležitejšie rizikové faktory
Sekundárne malignity		
Karcinóm štítnej žľazy	ožiarenie štítnej žľazy	zvyšovanie dávky do 29 Gy, ženské pohlavie, mladší vek v čase liečby
Karcinóm kože	radiačná liečba	zvyšujúca sa dávka žiarenia
Tumory CNS	ožiarenie kráňa	zvyšujúca sa dávka žiarenia, mladší vek v čase liečby
Karcinóm prsníka	ožiarenie tkaniva prsnej žľazy	zvyšujúca sa dávka žiarenia, znížené riziko u žien liečených alkylačnými látkami
Leukémia	chemoterapia: alkylačné látky, inhibitory topoizomerázy II	zvyšujúca sa dávka chemoterapeutika, vyšší vek pri expozícii chemoterapeutikami
Kardiopulmonálne		
Kardiomyopatia/chronické srdcové zlyhávajúce	antracyklínové chemoterapeutiká	vysoká kumulatívna dávka (300 mg/m ²), ženské pohlavie, vek 5 rokov v čase liečby, radiácia zasahujúca oblasť srdca
Infarkt myokardu	ožiarenie oblasti myokardu	prítomné rizikové faktory aterosklerózy (fajčenie, hypertenzia, dyslipidémia, obezita, diabetes)
Pľúcna fibróza	bleomycín, ožiarenie hrudníka, pľúc	mladší vek v čase liečby, dávka bleomycínu 400 U/m ²
Endokrinné a muskuloskeletálne		
Hypotyreóza	ožiarenie štítnej žľazy, krku	zvyšujúca sa dávka žiarenia, ženské pohlavie, vek v čase liečby
Hypogonadizmus	alkylujúce látky, kraniospinálne, abdominálne a pelvické ožiarenie	mužské pohlavie, u dievčat liečba peripubertálne alebo postpubertálne, vyššia kumulatívna dávka alkylačných látok
Nízky vzrast	ožiarenie kráňa, glukokortikoidy, celotelové ožiarenie	mladší vek v čase liečby, ožiarenie kráňa dávkou 18 Gy, nefrakcionovaná (10 Gy) totálna telová iradiácia
Obezita	ožiarenie kráňa	mladší vek v čase liečby, ženské pohlavie, dávka pri ožiarení kráňa 20 Gy
Osteopénia/osteoporóza	glukokortikoidy, kraniospinálne ožiarenie, ožiarenie gonád, celotelové ožiarenie	ako dôsledok súčasne prítomnej hypotyreózy, hypogonadizmu, deficitu rastového hormónu
Avaskulárna nekróza	glukokortikoidy, vysoké dávky žiarenia na kosť	dexametazón, adolescencia, ženské pohlavie
Neurosenzorické		
Strata sluchu	ožiarenie kráňa, chemoterapia na báze derivátov platiny	mladší vek v čase liečby, zvyšujúca sa dávka žiarenia a dávka chemoterapeutika
Katarakta	ožiarenie kráňa, glukokortikoidy	vyššia radiačná dávka, kombinácia glukokortikoidov žiarenia
Neurokognitívny deficit	ožiarenie kráňa, podanie metotrexátu intratekálne	ženské pohlavie, mladší vek v čase liečby, ožiarenie kráňa, intratekálne podaná chemoterapia

Oneskorené neskoré následky liečby

Do skupiny oneskorených neskorých následkov zaraďujeme tie, ktoré vznikajú vo väčšine prípadov po prechode do dospelosti:

- endokrinopatie a metabolické poruchy (hormonálne dysbalancie po ožiarení kráňa, poruchy rastu, metabolický syndróm),
- sekundárne malignity,
- kardiovaskulárne neskoré následky (kardiomyopatia),
- poruchy fertility, skorší nástup menopauzy,
- únava, posttraumatická stresová porucha, poruchy adaptácie.

Významné oneskorené neskoré následky liečby

Endokrinopatie

Pacienti, ktorí sa v detstve alebo adolescencii liečili na onkologické ochorenie, sú populáciou so zvýšeným rizikom vzniku ochorenia štítnej žľazy, porúch osi hypotalamus-hypofýza (diabetes insipidus, predčasná puberta, deficit rastového hormónu (GH), tyreotropného hormónu (TSH), gonadotropínov – luteinizačného hormónu (LH), folikuly stimulačného hormónu (FSH), adrenokortikotropného hormónu (ACTH)), obezity, metabolických porúch zlyhania gonád a osteoporózy. Charakter

endokrinnnej poruchy závisí od terapeutického režimu (chirurgia, rádioterapia, chemoterapia) a charakteristík samotného nádorového ochorenia. Pacienti, u ktorých sa pri vyšetrení objaví plochá rastová krivka, veku neadekvátne sekundárne pohlavné znaky, nospievanie, obezita, perzistentná únava, polydipsia, polyúria, suchá pokožka, lámavosť vlasov, galaktorea, abnormality menštruačného cyklu, sexuálna dysfunkcia, časté zlomeniny, ale aj asymptomatickí pacienti, ktorí majú vzhľadom na základné ochorenie a jeho terapiu vyššie riziko vzniku endokrinných neskorých následkov, by mali byť pravidelne sledovaní. Súčasťou vyšetrenia je aj presné meranie výšky, hmotnosti, výpočet BMI, zhodnotenie výživy, prítomnosti sekundárnych pohlavných znakov, orchidometria, sledovanie rastovej rýchlosti, vyšetrenie zamerané na diagnostiku prípadnej skoliózy, kyfózy, odbery na stanovenie hladiny kalcia a vitamínu D, LH a FSH, hladiny testosterónu a estradiolu, voľného tyroxínu (fT4), TSH a iné.

Deficit rastového hormónu (GHD) vzniká najčastejšie po ožiarení kráňa, mnohokrát je jediným deficitným hypofyzárnym hormónom (18 – 24 Gy). Deficit ostatných hypofyzárných hormónov sa objavuje pri vyšších dávkach žiarenia (viac ako 30 Gy). Sledovať pacienta po ožiarení kráňa (> 18 Gy) je podľa COG (Children's Oncology Group) vhodné každých 6 mesiacov až do dosiahnutia finálne ustálenej výšky jedinca. V rámci diferenciálnej diagnostiky je nevyhnutné vylúčiť dočasné spomalenie rastu spôsobené chemoterapiou a iné endokrinopatie. Medzi symptómy u dospelých pacientov patrí aktivite neadekvátne únava, úbytok svalovej hmoty a nárast tukového tkaniva. Pri novodiagnostikovanom deficite iného hypofyzárneho hormónu je vysoko pravdepodobný aj GHD. Substitúcia začína podľa odporúčaní jeden rok po ukončení onkologickej liečby. Je považovaná za bezpečnú bez rizika rekurencie tumoru alebo vzniku sekundárnej malignity. V prípade koexistencie s deficitom ACTH má terapia kortizolom predchádzať terapiu rastovým hormónom a hormónmi štítnej žľazy.

Pre hypotyreózu je charakteristický pomalý rast, nárast hmotnosti

a neskorý nástup puberty. Pri centrálnej hypotyreóze (hypotalamo-hypofyzárna porucha) sú hladiny TSH nízke.

Primárna hypotyreóza je typická elevovanou hladinou TSH (insuficiencia štítnej žľazy). Centrálnej hypotyreóze bola diagnostikovaná u 65 % pacientov s intrakraniálnymi nádormi, u 35 % pacientov po transplantácii kostnej drene a 10 – 15 % pacientov s leukémiou. Primárna hypotyreóza vzniká u pacientov po lokálnom ožiarení (> 10 Gy). Sledovanie prebieha v ročných intervaloch, nevyhnutným je meranie hladiny TSH a fT4. Rýchla diagnostika zvyšuje pravdepodobnosť úpravy rýchlosti rastu a zvyšuje kvalitu života pacientov. U pacientov so súčasným deficitom ACTH predchádza substitúcia kortizolu terapiu hormónmi štítnej žľazy (10).

Poruchy fertility

Porucha funkcie gonád môže byť spôsobená priamym poškodením tkaniva cytotoxickým pôsobením chemoterapie, pôsobením rádioterapie, respektíve nepriamo, poškodením osi hypotalamus-hypofýza. Centrálne hypogonadizmus s deficitom gonadotropínov je zväčša spôsobený kraniálnym ožiarением (> 30 Gy).

Riziko vzniku porúch fertility je závislé nielen od charakteristík primárneho nádoru, od liečebného režimu, ale aj od pohlavia pacienta. Gonadotoxicky pôsobia najmä alkylačné látky (chlorambucil, cyklofosamid, ifosfamid, busulfan), myeloablačné režimy (vysokodávkovaný cyklofosamid v kombinácii s busulfanom) pred transplantáciu hematopoetických buniek, ale aj platinové deriváty. Miera poškodenia ionizačným žiarením závisí aj od veku pacienta, ožarovanej oblasti, jednotlivých dávok a kumulatívnej dávky žiarenia. Trvalé ováriálne zlyhanie je asociované so žiarením 10 – 20 Gy. Riziko poruchy funkcie vaječníkov stúpa s vekom pacientky, čo je dané fixným počtom primordiálnych folikulov už pri narodení. Globálna incidencia ováriálneho zlyhania sa pohybuje medzi 6,3 – 12 %. I napriek zachovanej ováriálnej funkcii po ukončení onkologickej liečby pretrvávajú riziko predčasnej menopauzy (pred 40. rokom života). U mužov alkylačné látky postihujú spermatogézu, avšak sekre-

cia testosterónu zostáva zachovaná. Rádioterapia vplyva na spermatogézu (pri viac ako 1,2 Gy), avšak reziduálna funkcia Leydigových buniek zostáva zachovaná ešte pri dávke 20 Gy. Chlapci v prepupertálnom období sú citlivejší na účinky rádioterapie. Pri vytváraní terapeutického plánu by malo byť zachovanie fertility jednou z priorít.

Benígna povaha ováriálnych tumorov je dôvodom na preferenciu vaječníkov zachovávajúcich výkonov. Pri ovarektómii dochádza k poklesu počtu primordiálnych folikulov, a tým zvýšeniu rizika predčasnej menopauzy. Pri plánovanom ožiarení oblasti malej panvy (Hodgkinov lymfóm, rabdomyosarkóm močového mechúra, vagíny, Ewingov sarkóm) sa stáva metódou voľby transpozícia ovárií (mobilizácia ovárií mimo ožarovaneho poľa), a tým zachovanie ich endokrinnnej funkcie. Komplikáciou môže byť vznik bolestivých ováriálnych cýst, čo sťažuje následnú detranspozíciu po ukončení terapie.

Medzi neinvazívne metódy patrí využitie hormonálnej antikoncepcie a blokáda ovárií analógmi gonadotropín uvoľňujúceho hormónu (GnRH), ktorý umelo navodzuje pseudopupertálny stav. Metaanalýzy však nepreukázali spoľahlivé obnovenie funkcie ovárií po ukončení liečby, a tým spochybnili ochrannú funkciu tejto metódy pre ováriálne rezervy. Medzi experimentálne protokoly na zachovanie fertility pred potenciálne sterilizujúcou liečbou patrí aj *in vitro* fertilizácia (IVF) a následná kryoprezervácia embrií, kryoprezervácia zreých oocytov a kryoprezervácia ováriálneho tkaniva (kortexu), ktorá je vhodná aj pre pacientky v prepupertálnom štádiu vývoja. Odberu zreých oocytov predchádza stimulácia vaječníkov, a práve preto táto metóda nie je vhodná v prípadoch, kedy je nutné okamžité začatie liečby.

Na zachovanie fertility u adolescentov sa využíva najmä kryoprezervácia spermií. Získanie materiálu na kryoprezerváciu spermií môže byť problematické v nižšej vekovej kategórii adolescentov. Možnosťou je vibračná stimulácia alebo elektroejakulácia v celkovej anestézii. Kryoprezervácia vo všeobecnosti znižuje kvalitu vzorky. K zníženiu jej kvality

prispieva mnohokrát aj podstata samotného ochorenia. Nízka motilita spermií a porucha morfológie limituje benefit samotného zachovávaní materiálu. Kryoprezervácia tkaniva semenníkov patrí medzi experimentálne metódy (11).

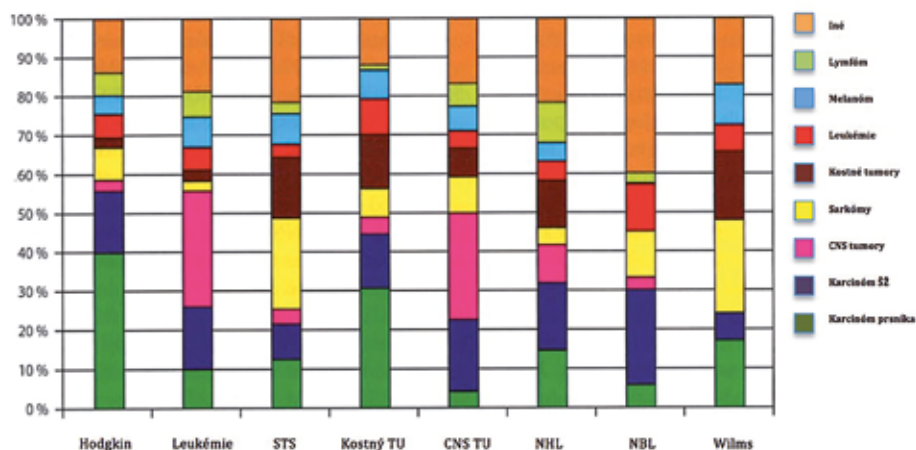
Metabolický syndróm

Obezita je u pacientov po ukončení onkologickej liečby častejšia ako v bežnej populácii. Poruchy príjmu potravy a redukovaná fyzická aktivita počas liečby sú prediktormi neskoršieho výskytu metabolického syndrómu a s ním spojeným vyšším výskytom kardiovaskulárnych ochorení a diabetes mellitus (DM). Kanadská štúdia observáciou viac ako 10 000 detských onkologických pacientov v časovom úseku 11 rokov zistila až o 51 % zvýšený výskyt DM a zároveň nižší vek v čase jeho diagnózy v porovnaní s kontrolnou skupinou (12). Medzi rizikové faktory patrí reštrikcia fyzikálnej aktivity počas liečby, príjem potravy s vysokým kalorickým obsahom a nízkym obsahom vitamínov a stopových prvkov, iradiácia hypofýzy a hypotalamu, poruchy metabolizmu lipidov, zvýšená inzulinová rezistencia, ale aj liečba samotná (13). Toto poznanie zdôrazňuje potrebu skríningu DM u onkologických pacientov po ukončení liečby. Nemenej dôležité je aj predchádzanie jeho vzniku elimináciou ovplyvňujúcich rizikových faktorov, ako aj edukáciou a podporou zdravého životného štýlu.

Sekundárne malignity

Sekundárne nádory sú histologicky odlišné od primárneho nádoru. V literatúre uvádzaná kumulatívna incidencia 5 – 30 % po 30 rokoch od začatia terapie v značnej miere závisí od základných charakteristík primárneho nádoru a jeho liečby (14). Približne 80 % všetkých sekundárnych malignít tvoria solídne tumory. Najvýznamnejším rizikovým faktorom je nízky vek v čase rádioterapie a zároveň jej dávka (15). Riziko vzniku sekundárnej malignity je zvýšené aj po viac ako 20 rokoch od ukončenia liečby primárneho nádorového ochorenia v detskom veku. Miera rizika závisí od špecifik primárneho nádorového ochorenia, veku v čase diagnózy, pohlavia, rodinnej anamnézy výskytu onkologic-

Obrázok 5. Sekundárne malignity podľa CCSS, modifikovaný graf podľa Bajčiová et al. 2011 a Meadows et al. (2009)



kého ochorenia, ale aj od použitia rádioterapie (16). Medzi ochorenia s vysokým rizikom sekundárneho vzniku solídneho tumoru patrí Hodgkinov lymfóm s ožiarením mediastína. Analýza po 30 rokoch po ukončení terapie preukázala, že u každej piatej ženy po ožiarení oblasti prsníkov v období puberty bol neskôr diagnostikovaný nádor prsníkov. Práve redukcia použitia rádioterapie bola predmetom štúdie EroNet PHL-C1 (EuroNet-Paediatric Hodgkin's Lymphoma C1), na ktorej sa zúčastnili aj slovenské centrá detskej onkológie. Ďalšími malignitami spojenými s liečbou Hodgkinovho lymfómu sú nádory štítnej žľazy, pankreasu a mezoteliómy (14). S terapiou asociovaná leukémia je spojená s administráciou alkylačných látok (cyklofosamid, ifosfamid, busulfan), antracyklínov a epipodofylotoxínov (9). Percentuálne zastúpenie výskytu sekundárnych malignít v závislosti od primárneho nádoru je na obrázku 5.

Kardiotoxicita

Medzi známe riziká liečby antracyklínmi patrí aj kardiotoxicita. Jej akútna forma sa objavuje počas, respektíve krátko po ukončení liečby, je dávkovo závislá a prejavuje sa ako reverzibilná myo- alebo perikarditída, prípadne komorové alebo supraventrikulárne arytmie. Zatiaľ čo chronická forma sa manifestuje mesiace, ale aj roky po ukončení liečby srdcovým zlyhávaním spôsobeným ireverzibilným poškodením myokardu. Kardiomyopatia indukovaná antracyklínmi je dávkovo závislá, kde vysoká kumulatívna dávka či vysoká jednorazová dávka, krátke trvanie

aplikácie (bolusová dávka) predstavujú spolu s preexistujúcim postihnutím srdca či predchádzajúcou iradiáciou torakálnej oblasti závažné riziko (17).

Psychologické a neurokognitívne následky

Pojem s tumorom asociovaný únavový syndróm opisuje stav, ktorý môže vzniknúť počas protinádorovej liečby, rovnako však aj s latenciou niekoľkých rokov. Predstavuje závažnú, multifaktorovo podmienenú, pre pacienta stresujúcu komplikáciu liečby. Tento stav je definovaný subjektívnym pocitom perzistentnej únavy a vyčerpania na úrovni fyzickej i psychickej, nezlepšujúcej sa po odpočinku a vedúcej k zníženej kvalite života. Ťažká objektivizácia tohto závažného stavu vedie k častej stigmatizácii pacienta, inak „fyzicky zdravého“, ktorá má nezriedka sociálny i ekonomický dosah. Problematickým sa zdá i odlíšenie a stanovenie hranice medzi poruchami depresívneho spektra a únavovým syndrómom. Aktuálne najzaužívanejšou terapiou sú behaviorálne terapeutické opatrenia (manažment času a pod.) a preskripcia off-label liekov využívaných v liečbe neurologických ochorení, ale s nízkou terapeutickou účinnosťou. Až 30 % všetkých pacientov po ukončení onkologickej liečby udáva symptómy spadajúce do spektra únavového syndrómu, akými sú únava, slabosť, strata energie, strata motivácie, poruchy spánku, smútok, frustrácia, zvýšená podráždenosť, mentálna vyčerpanosť, problémy s koncentráciou, bojzlosť, odcudzenie sa od priateľov a členov rodiny (18).

Jeden z najsignifikantnejších neurokognitívnych vedľajších účinkov liečby je aj „chemo brain“ (chemo-mozog), termín populárny v posledných dekádach označujúci alteráciu kognitívnych funkcií v dôsledku systémovej chemoterapie. Časom sa poruchy kognitívnych funkcií vrátane pracovnej a epizodickej pamäti, rýchlosti spracovania podnetov a pozornosti začali pripisovať nielen účinku chemoterapie, ale aj stresu vznikajúcemu v súvislosti s liečbou. Až tretina pediatrických onkologických pacientov trpí významnou kognitívnou dysfunkciou, a s tým spojenými ťažkosťami v školskom prostredí a problematickým vytváraním vzťahov s vrstovníkmi (19).

Vplyv onkologickej liečby na pacienta v detskom veku

Hoci sa dosiahnutím dlhodobej remisie, a teda najvyššieho cieľa, považuje pacient za vyliečeného, dôsledky predchádzajúcej liečby sa môžu odrážať v mnohých sférach jeho života.

Medzi dôležité aspekty dlhodobého sledovania pacientov po ukončení liečby patrí vyhodnotenie kardiotoxicity, metabolických porúch, (ne)plodnosti a skrining pre včasnú diagnostiku sekundárnych malignít. V záujme vedeckého pokroku zameraného na zlepšenie nemenej dôležitých psychosociálnych vplyvov liečby je dôležité aj vyšetrovanie pacientov v dlhodobej remisii ochorenia skrz „neurovývojovú optiku“. Tento holistický prístup má potenciál vytýčiť sekundárne výzvy asociované s dlhodobým prežívaním po onkologickej liečbe v detskom veku (19).

Deti predstavujú citlivú skupinu pacientov s možnými závažnými následkami expozície látok, ktoré inhibujú rast a diferenciáciu tkanív. Zároveň boli prvou skupinou benefitujúcou z multimodálnej liečby onkologických ochorení. Cielená biologická liečba využívaná najmä v liečbe relapsov a refraktérneho ochorenia sa postupne pri niektorých ochoreniach stáva v kombinácii s chemoterapiou metódou voľby. Implementácia monoklonálnych protilátok do liečby hematologických malignít i vybraných solídnych tumorov dosiaľ prináša sľubné výsledky, ale údaje o dlhodobej toxicite spomínanej liečby zatiaľ nie sú dostupné.

Vysoká miera závažnej, v niektorých prípadoch život ohrozujúcej akútnej toxicity, však môže predstavovať limitáciu vo využívaní biologickej liečby (20). Práve nedostatok údajov o dlhodobej toxicite tejto terapie podmieňuje nevyhnutnosť štandardizovaného monitoringu pacientov zaradených do prebiehajúcich štúdií zameraného na detekciu neskorých následkov liečby. Nové milénium so sebou prinieslo aj nutnosť edukovať pacientov o riziku vzniku neskorých následkov liečby na základe vedecky podložených informácií zo štúdií sledujúcich vzťah medzi dávkou a efektivitou liečby či zmenou terapeutických agens v liečebných protokoloch. Výrazne zvyšujúce sa povedomie o vysokom percentuálnom zastúpení neskorých následkov liečby a závažnom vplyve na pediatrickú populáciu podstupujúcu liečbu v nízkom veku viedlo ku globálnemu úsiliu plošného sledovania po ukončení liečby. Medzi ciele dlhodobého sledovania patrí jeho štandardizácia, udržiavanie kontinuity a poskytovanie komplexnej starostlivosti mladým dospelým, ktorí pre vekové ohraničenie ukončili sledovanie v ambulancii pediatrickej onkológie.

Premostenie do dospelosti

Zdravotná starostlivosť o pacientov po ukončení onkologickej liečby je multidisciplinárna, závislá od typu nádorového ochorenia, podstupeného liečebného režimu a známych komplikácií v priebehu liečby či krátko po nej. Mnohé neskoré následky liečby sa manifestujú až po presiahnutí vekovej hranice na sledovanie detským onkológom. V každodennom živote prekonávame mnohé prechodné obdobia bez ohľadu na zdravotný stav či vek – nové školské prostredie, puberta, nástup do zamestnania. Jedným z najdôležitejších prechodných období je práve adolescencia. Je charakterizovaná typickými fyzickými, psychickými, kognitívnymi, sociálnymi a emocionálnymi zmenami a zároveň čoraz významnejším uvedomovaním si samého seba. Prichádzajú rozhodnutia o vytýčení životného štýlu a výbere povolania či ďalšieho vzdelania, vytváranie vlastnej identity. Adolescenti tvoria populáciu, ktorá už nevyžaduje rovnaký stupeň ochrany zo strany

rodičov a príbuzných ako v detskom veku, ale stále nie sú úplne nezávislí od ich rozhodnutí a pomoci (21).

Práve obdobie prechodu do dospelosti predstavuje akési okno, kedy pacient začína byť spoluzodpovedný za manažment svojho zdravotného stavu. Pre tých, ktorí zvíťazili nad onkologickým ochorením, sa práve obdobie po vyliečení stáva najdlhším úsekom života s onkologickou diagnózou. Títo pacienti sú mnohokrát asymptomatickí, v dobrom zdravotnom stave a, bohužiaľ, často s minimálnymi vedomosťami o povahe svojho onkologického ochorenia (22).

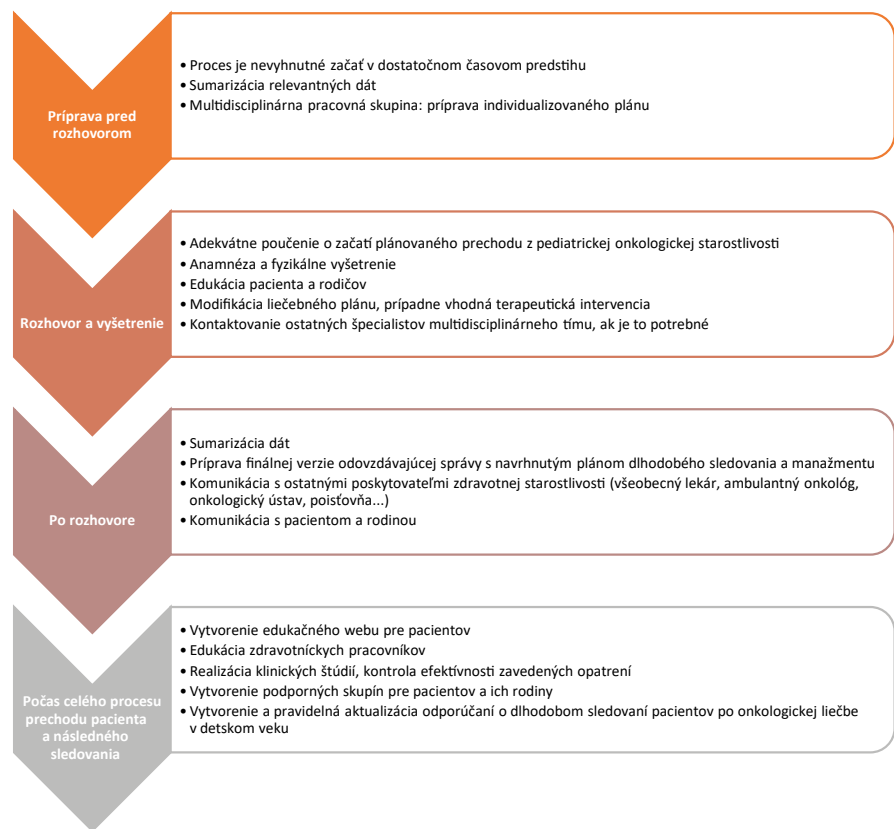
Premostenie zdravotnej starostlivosti o pacienta, ktorý sa v detskom alebo adolescentnom veku liečil na onkologické ochorenie, je možné definovať ako aktívny, dôkladne naplánovaný, obsiahly, multidisciplinárny proces, ktorý zabezpečí efektívny a hladký prechod z pediatrického zázemia do zdravotnej starostlivosti o dospelých pacientov. Jeho súčasťou by mala byť edukácia o zdravom životnom štýle a vedenie k samostatnosti pacienta. Je to proces, ktorý sa vyvíja postupne a práve preto je v záujme adolescenta, aby nebola umelo vytvorená veková hranica, ktorá stanovuje termín prechodu bez ohľadu na jeho individuálne potreby. Nastáva v období, keď je riziko recidívy ochorenia zanedbateľné. Načasovanie procesu prechodu by malo byť flexibilné a malo by prihliadať na dôležité míľniky sprevádzajúce cestu detského onkologického pacienta: stanovenie diagnózy, začatie terapie, ukončenie terapie, zaradenie pacienta do dlhodobého sledovania. Schematický návrh konceptu prechodnej zdravotnej starostlivosti je na obrázku 6. Dôležitým aspektom je pripravenosť, ktorá prichádza v odlišnom období u každého jedinca. Práve z tohto dôvodu je dôležité prihliadať na pacientove špecifické potreby, rovnako potreby pacientových príbuzných a zainteresovaných poskytovateľov zdravotnej starostlivosti. Tento proces by mal bezpodmienečne brať do úvahy psychologickú a kognitívnu vyspelosť pacienta, komplexnosť jeho zdravotných ťažkostí a najmä jeho pripravenosť na zmenu (21). Snaha o edukáciu pacientov by mala prichádzať v čase stanovenia diagnózy s ohľadom na vek a individuálne

potreby pacienta a mala by pokračovať v prispôsobenej verzii počas celého trvania liečby. Štúdia z CCSS s respondentmi v skupine mladých dospelých, ktorí boli v detstve liečení na onkologické ochorenie, preukázala, že iba 72 % účastníkov si správne vybavilo svoju onkologickú diagnózu, 30 % respondentov liečených doxorubicínom potvrdilo, že bol v liečbe použitý tento liek a iba 35 % pacientov bolo oboznámených s rizikami liečby. Rovnako štúdie v rámci CCSS preukázali užívanie tabakových výrobkov v miere porovnateľnej s ich súrodencami (23).

Dôležité je oboznámiť pacienta s faktmi týkajúcimi sa liečby, potenciálnymi neskorými následkami liečby, diskutovať o životnom štýle, rizikovitom správaní, identifikácii psychologických a kognitívnych ťažkostí pacienta a rovnako aj o klinickom vyšetrení pacienta zameranom na jeho aktuálny zdravotný stav, monitoring neskorých následkov liečby a ich prevencia. Na udržanie kontinuity procesu je nutná aj spolupráca so psychológom a sociálnym pracovníkom. Rozhovor o zmene poskytovateľa zdravotnej starostlivosti v mnohých prípadoch prichádza až tesne pred jej uskutočnením a nedovoľuje tak pacientovi dostatočne spracovať informácie, prispôbiť sa a akceptovať zmenu (24).

Adolescenti sa napriek prekonaniu onkologického ochorenia mnohokrát vnímajú ako úplne zdraví, prípadne neohrození a považujú dlhodobé sledovanie za nežiaduce oživovanie nepríjemných spomienok. Mnohé štúdie venujúce sa starostlivosti o pacientov po absolvovaní onkologickej liečby poukázali na nedostatky, akými sú napríklad paradoxne nízka compliance pacientov zo strachu z rekurencie ochorenia či nepocitovanie potreby ďalšieho sledovania, ktoré môže byť dôsledkom nedostatočnej informovanosti, a tak predstavuje závažný problém prameniáci z nesprávnej komunikácie (25). Spomínané pocity a narastajúca nezávislosť mladého dospelého môžu v kombinácii s nedostatočnou či nesprávne načasovanou edukáciou spôsobiť zlyhanie premostenia a diskontinuitu sledovania, a tým ohroziť zdravie a kvalitu života pacienta.

Obrázok 6. Návrh ideálneho plánu prechodu do starostlivosti špecialistu pre dospelú medicínu. Upravené podľa Henderson et al. (2010)



Protichodným, no rovnako nežiaducim je pocit emocionálneho naviazania na detské onkologické pracovisko, prípadne zdravotnícky personál spojené so strachom z nového a neznámeho prostredia (22). V prípade porušenej kontinuity sledovania klesá pravdepodobnosť včasnej detekcie, prevencie, modifikácie rizika a optimálneho manažmentu neskorých následkov liečby.

V období adolescencie je nevyhnutné, aby príbuzní pacienta akceptovali svoju novú úlohu, ktorá vyžaduje podporu, avšak nižšiu mieru priamej zodpovednosti za zdravotný stav dieťaťa. Medicína pre dospelých sa zväčša spolieha na samostatnosť a iniciatívu zo strany pacienta. Vzťah lekár-pacient je založený na spolupráci a presťáva mať výchovný charakter. Špecialisti dospelaj medicíny majú skúsenosti s komunikáciou s dospelou populáciou, ale mnohokrát nedisponujú komunikačnými zručnosťami v styku s populáciou adolescentných pacientov (23). Medzi prekážky zo strany poskytovateľov zdravotnej starostlivosti patrí aj neznalosť odporúčaní pre dlhodobé sledovanie pacientov po ukončení onkologickej

liečby. Henderson uvádza, že len tretina opýtaných detských onkológov uvádzala potrebu skriningu zameraného na oblasť prsníkov, srdca a štítnej žľazy u 29-ročnej pacientky, ktorá ako 16-ročná podstúpila plášťové ožiarenie pre Hodgkinov lymfóm (24). Klinicky nevyjadrené zdravotné ťažkosti taktiež predstavujú riziko nesprávne zvládnutého premostenia zdravotnej starostlivosti. Prerušenie sledovania pacienta onkológom pre dospelých môže byť spôsobené kombináciou asymptomatického pacienta a neznalosti možných neskorých následkov liečby objavujúcich sa so značnou latenciou. Štúdia ukázala, že špecialisti z odboru internej medicíny a všeobecného lekárstva nie sú podľa ich vlastného úsudku pripravení na mnohé špecifiká pediatrických ochorení objavujúcich sa práve v období premostenia. Rovnako nebezpečným ako nedostatočné sledovanie pacienta je aj neadekvátne vyššia miera sledovania, najčastejšie vyplývajúca z nedostatočných vedomostí lekára. Medzi opatrenia, ktoré by zjednodušili proces premostenia a zároveň obohatili poslucháčov lekárske fakulty, by mohlo byť zaradenie problematiky života po

onkologickej liečbe do edukačného procesu (23).

Na dôkazoch založené odporúčania pre prax sú neodmysliteľnou súčasťou zdravotnej starostlivosti nielen o pacientov, ktorí boli v detstve alebo adolescencii liečení na onkologické ochorenie. V súčasnosti je prechod z pediatrickej starostlivosti do zdravotnej starostlivosti pre dospelých pacientov celosvetovo diskutovanou témou. Problematické premostenie zdravotnej starostlivosti vyžaduje formálnu úpravu odporúčaní a ich následnú aplikáciu do praxe. Zo súčasnej situácie vyplynula potreba vytvorenia paneurópskych odporúčaní, kde prvým krokom k úspešne zvládnutému premosteniu je vytvorenie konceptu s využitím aktuálnych, na dôkazoch založených vedomostí. Existujú nielen medzinárodné rozdiely, ale aj rozdiely na úrovni inštitúcií v postupoch využívaných pri prechode pacienta k poskytovateľovi zdravotnej starostlivosti pre dospelých. Paneurópsku snahu o zjednotenie štruktúry formálnych odporúčaní predstavuje iniciatíva PanCare, rovnako však v uplynulých rokoch v mnohých európskych krajinách vznikali národné odporúčania (21). Vo Veľkej Británii Wallace so spolupracovníkmi uviedli zaujímavú stratégiu triedenia pacientov a ich následného zaradenia do skupín s rôznou intenzitou a formou sledovania na základe aktuálneho zdravotného stavu a miery rizika, ktoré pramení z liečby, ktorú pacient podstúpil. Pacienti zaradení do skupiny I (chirurgická liečba a/alebo nízkoriziková chemoterapia) sú sledovaní formou e-mailovej a telefonickej komunikácie; skupina II (chemoterapia, rádioterapia < 24 Gy) je sledovaná všeobecným lekárom; skupina III (vyššia dávka rádioterapie a/alebo vysokoriziková chemoterapia spojená s transplantáciou hematopoetických buniek) je sledovaná v špecializovanej klinike pre dlhodobé sledovanie neskorých následkov liečby (23).

V súčasnej praxi na Slovensku pacient po vyradení z evidencie detského onkológa disponuje odovzdávajúcou správou, ktorá by mala obsahovať všetky dôležité údaje o jeho zdravotnom stave a podstúpenej liečbe, ktoré sú nevyhnutné pre lekára preberajúceho pacienta do starostlivosti. Zároveň by mala obsahovať

návrh postupu pri monitoringu pacienta v nasledujúcom období. Tento postup však nie je záväzný, formálne upravený a zjednotený pre všetky centrá detskej onkológie na Slovensku. Celosvetová tendencia zjednocovať postupy či vytvárať štruktúrované odporúčania pri premostení zdravotnej starostlivosti by bola benefitom i pre slovenských pacientov. K vytvoreniu prvotného konceptu by nepochybne prispel kvalitatívny výskum retrospektívne analyzujúci obdobie premostenia z perspektívy pacientov. Rovnako dôležitá je však aj perspektíva lekárov zainteresovaných do procesu premostenia (detskí onkohematológovia a iní lekári preberajúci pacientov do starostlivosti). Obe spätné väzby sú kľúčové na vytvorenie štruktúrovaného systému zdravotnej starostlivosti v období prechodu. Prínosom by mohla byť aj stratifikácia pacientov podľa na dôkazoch založenom predpoklade vzniku neskorých následkov liečby.

Ukázalo sa, že špecializované pracoviská venujúce sa dlhodobému sledovaniu pacientov a manažmentu neskorých následkov liečby vedené separátne sú výhodnejšie ako integrované pracoviská. Charakter starostlivosti o pacientov s aktívnym ochorením a manažment urgentných stavov vyžadujúci si množstvo síl a pozornosti môže posúvať preventívny charakter práce s vyliečenými onkologickými pacientmi na druhú priečku (21).

Prechod zo zdravotnej starostlivosti detského onkológa nie je len jednoduchý a pasívny prenos informácií ekvivalentný k prechodu zo starostlivosti pediatrickej do starostlivosti pre dospelých. Zlyhanie tohto premostenia môže mať pre zraniteľnú populáciu vyliečených detských onkologických pacientov závažné následky. Vyžaduje si nemalú pozornosť a široké spektrum poskytovaných služieb vrátane špecializovanej zdravotnej starostlivosti, psychosociálnej podpory adekvátnej k veku pacienta, pravidelného sledovania, skriningu a prípadného manažmentu vzniknutých komplikácií. Práve preto by bol opodstatnený vznik pracovnej skupiny, ktorá by pozostávala zo špecialistov z odvetvia pediatrie a rovnako aj dospelých medi-

cíny. Vzniknutý tím špecialistov orientovaných v oboch odvetviach kľúčových pre proces prechodu z pediatrického zázemia zastreší klinické vyšetrenie pacienta v tomto kritickom období, poskytne pacientovi a jeho príbuzným dostatok informácií a pripraví výstup vo forme štruktúrovanej dokumentácie spolu s nemenej dôležitým návrhom plánu na ďalšie sledovanie, v niektorých prípadoch doživotné, napriek obdobiam klinického ticha.

Medzi výborné spôsoby priblíženia sa k mladým dospelým a ich rodinám patrí aj tvorba webstránky zameranej na sumarizáciu procesu premostenia a ďalšieho sledovania spolu s usmerneniami o zdravom životnom štýle. Rovnako osožené môžu byť aj vizuálne zaujímavé letáky či brožúry, ktoré spolu s webstránkou poskytnú pacientom a ich príbuzným dostatok informácií a možnosť preštudovať si problematiku v pohodlí domova bez stresu z nemocničného prostredia či prítomnosti lekára.

Záver

Medzinárodné klinické štúdie prebiehajúce v súčasnosti hádam prispievajú k urýchleniu už aj tak významného pokroku v liečbe malignít detského veku, možno práve vyriešením dvoch najdiskutovanejších problémov nielen detskej onkológie. Prvým je zvýšiť terapeutickú úspešnosť ochorení s nízkou kurabilitou, druhým je prevencia potenciálnej toxicity redukciami terapeutických dávok či znížením dávky rádiácie. Táto modifikácia liečby však musí predstavovať benefit pre pacienta a nesmie kompromitovať jej kuratívny potenciál. Stúpajúca krivka prežívania pacientov s detským onkologickým ochorením a priamoúmerne sa zvyšujúci počet dospelých, ktorí boli v detstve liečení na onkologické ochorenie, podčiarkuje význam stratifikácie pacientov a potvrdzuje prínos ich zaradenia klinických štúdií. Život po onkologickej liečbe v detskom veku je vo veľkej miere ovplyvnený prekonaným ochorením a jeho liečbou, no je nutné pripomenúť si, že „prežitie“ sa po diagnostikovaní maligného ochorenia stáva prioritným cieľom a vyliečený pacient môže vďaka medicínskemu pokroku prežiť mnoho dekád bez výrazne zníženej kvality života. Zároveň

je nevyhnutné uviesť si, že vyliečenie onkologického ochorenia nepredstavuje cieľovú pásku, práve naopak, pred pacientom i zdravotníkmi je ešte dlhá cesta, výrazne ovplyvnená nielen základným ochorením, ale aj jeho správnu liečbou.

Literatúra

1. Armstrong GT, Kawashima T, Leisenring W, et al. Aging and risk of severe, disabling, life-threatening, and fatal events in the childhood cancer survivor study. *J Clin Oncol*. 2014;32(12):1218-27.
2. Centers for Disease Control and Prevention: Cancer death rates for children and teens aged 1-19 years-United States, 1999, 2006, and 2014. *MMWR*. 2015;65(41):1153.
3. Ehrhardt MJ, Hochberg J, Bjornard KL, et al. Long-term survivors of childhood, adolescent and young adult non-Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol*. 2019;185(6):1099-110.
4. Moller TR, Garwicz S, Barlow L, et al. Decreasing late mortality among five-year survivors of cancer in childhood and adolescence: A population based study in the Nordic countries. *J Clin Oncol*. 2001;19(13):3173-81.
5. Meadows AT. Pediatric cancer survivorship: research and clinical care. *J Clin Oncol*. 2006;24(32):5160-65.
6. Robison LL, Hudson MM. Survivors of childhood and adolescent cancer: life-long risks and responsibilities. *Nat Rev Cancer*. 2014; 14(1):61-70.
7. Winther JF, Kenborg L, Byrne J, et al. Childhood cancer survivor cohorts in Europe. *Acta oncologica*. 2015;54(5):655-68.
8. Vassal G, Schrappe M, Pritchard-Jones K, et al. The SIOPE strategic plan: a European cancer plan for children and adolescents. *J Cancer Policy*. 2016;8:17-32.
9. Langer T, Grabow D, Steinmann D, et al. Late effects and long-term follow-up after cancer in childhood. *Oncol Res Treat*. 2017;40(12):746-50.
10. Rose SR, Horne VE, Howell J, et al. Late endocrine effects of childhood cancer. *Nat Rev Endocrinol*. 2016;12(6):319-336.
11. Raffoul Lara, Capito Carmen, Sarnacki Sabine. Fertility considerations and the pediatric oncology patient. *Semin Pediatr Surg*. 2016;25(5):318-322.
12. Lega IC, Pole JD, Austin PC, et al. Diabetes risk in childhood cancer survivors: a population-based study. *Can J Diab*. 2018;42(5):533-39.
13. Green D, Cox Ch, Zhu L, et al. Risk factors for obesity in adult survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol*. 2012;30(3):246.
14. Schellong G, Riepenhausen M, Ehler K, et al. Breast cancer in young women after treatment for Hodgkin's lymphoma during childhood or adolescence - an observational study with up to 33-year follow up. *Dtsch Arztebl Int*. 2014;111(1-2):3.
15. Bowers DC, Nathan PC, Constine L, et al. Subsequent neoplasms of the CNS among survivors of childhood cancer: a systematic review. *Lancet Oncol*. 2013;14(8):e321-28.
16. Meadows AT, Friedman DL, Neglia JP, et al. Second neoplasms in survivors of childhood cancer: findings from the Childhood Cancer Survivor Study cohort. *J Clin Oncol*. 2009;27(14):2356-62.
17. Schliitt A, Jordan K, Vordermark D, et al. Cardiotoxicity and oncological treatments. *Dtsch Arztebl Int*. 2014;111(10):1161-68.
18. Jóhannsdóttir IM, Hjermstad MJ, Moum T, et al. Increased prevalence of chronic fatigue among survivors of childhood cancers: a population-based study. *Pediatr Blood Cancer*. 2012;58(3):415-20.
19. Jones RM, Pattwell SS. Future considerations for pediatric cancer survivorship: Translational perspectives from developmental neuroscience. *Dev Cogn Neurosci*. 2019;38:100657.
20. Maude SL, Frey N, Shaw PA, et al. Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia. *N Engl J Med*. 2014;371(16):1507-17.
21. Mulder RL, van der Pal HJH, Levitt GA, et al. Transition guidelines: An important step in the future care for childhood cancer survivors. A comprehensive definition as groundwork. *Eur J Cancer*. 2016;54:64-68.
22. Nathan PC, Hayes-Lattin B, Sisler JJ, Hudson MM. Critical issues in transition and survivorship for adolescents and young adults with cancers. *Cancer*. 2011;117(10 Suppl):2335-2341.
- (23. Freyer DR. Transition of care for young adult survivors of childhood and adolescent cancer: rationale and approaches. *J Clin Oncol*. 2010;28(32):4810-4818.
24. Henderson TO, Friedman DL, Meadows AT. Childhood cancer survivors: transition to adult-focused risk-based care. *Pediatrics*. 2010;126(1):129-136.
25. Schwartz CL. Creating a bridge for transition: From pediatric cancer survival to life-long, riskbased health care of the adult cancer survivor. *Cancer*. 2020;126(3):473-476.

MUDr. Sabína Smahová

Klinika detskej hematológie a onkológie
NÚDCH a LF UK
Limbová 1, 833 40 Bratislava
sabina.sarvasova@gmail.com