

# Kardiovaskulárne následky po transplantácii kmeňových krvotvorných buniek

L. Roziaková, B. Mladosičová

Oddelenie klinickej patofyziológie Ústavu patologickej fyziológie Lekárskej fakulty UK Bratislava, Slovenská republika, prednosta doc. MUDr. Marián Bernadič, CSc., mim. prof.

**Súhrn:** Počet pacientov, ktorí dlhodobo prežívajú po transplantácii krvotvorných kmeňových buniek (TKKB), sa neustále zvyšuje. Transplantácia krvotvorných kmeňových buniek môže zapríčiniť poškodenia rôznych orgánov a tkanív – od minimálnych potenciálne progresujúcich subklinických zmien až po život ohrozujúce stavy. K potenciálnym komplikáciám a následkom TKKB patria endokrinné, respiračné, kostné, neurologické a iné komplikácie a tiež kardiotoxicita a sekundárne malignity. Kardiovaskulárne následky patria k život ohrozujúcim. U mnohých existuje možnosť zníženia týchto následkov – ich prevenciou, včasnou diagnostikou a liečbou. Preto by mala byť pacientom po agresívnej liečbe onkologického ochorenia venovaná celoživotná starostlivosť aj zo strany kardiológov.

**Kľúčové slová:** transplantácia krvotvorných buniek – kardiovaskulárne následky

## Cardiovascular effects after hematopoietic stem cell transplantation

**Summary:** Increasing numbers of patients now survive long-term following hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). Hematopoietic stem cell transplantation can induce damage of various organs and tissues – from minimal potentially progressive subclinical changes to life-threatening conditions. These potential complications and effects include endocrine, respiratory, skeletal, neurological and other complications, as well as cardiotoxicity and secondary malignancies. Cardiovascular effects belong to life-threatening. There is a possibility of decreasing these effects – by their prevention, earlier diagnosis and treatment. It is necessary for the patient to receive lifelong care including cardiology follow-up after such intensive oncologic treatment.

**Key words:** hematopoietic stem cell transplantation – cardiovascular effects

## Úvod

Transplantácia krvotvorných kmeňových buniek (TKKB) nadobudla v posledných rokoch veľký význam a stala sa liečebnou modalitou pre mnohé malígne, ale aj nemalígne ochorenia. Počet dlhodobo prežívajúcich po TKKB sa neustále zvyšuje. Očakáva sa, že medzi tými, čo prežijú prvé dva roky po TKKB, takmer 80 % recipientov po alogénnej a 70 % recipientov po autológnej TKKB sa stane dlhodobo prežívajúcimi [1,2]. Preto sa kladie stále väčší dôraz nielen na vyliečenie pacientov z onkologického ochorenia, ale aj poskytnutie kvalitného života po jeho vyliečení. Na renomovaných svetových pracoviskách sa venuje čoraz väčšia pozornosť nielen akútnym, ale aj neskorým následkom tejto liečebnej modality. Transplantácie krvotvorných kmeňových buniek môžu zapríčiniť poškodenia rôznych orgánov a tkanív – od minimálnych potenciálne progresujúcich subklinických zmien až po život ohrozujúce stavy [3]. Medzi komplikácie po TKKB patrí kardiotoxicita, sekundárne malignity, imunodeficiencia, endokrinné, respiračné, kostné, neurologické a iné komplikácie. Autoimunitné syndrómy sa môžu objaviť po použití nových liečebných transplantčných modalít (transplantácia pupočníkovej krvi, redukované prípravne režimy a haploidentické transplantácie zbavené T-buniek) [4].

Hoci výskyt kardiovaskulárnych následkov po TKKB nie je vysoký, v súčasnosti sa týmto komplikáciám venuje zvýšená pozornosť, nakoľko ich prítomnosť môže mať život ohrozujúce, v mnohých prípadoch až fatálne následky. Pojem kardiálne komplikácie zahŕňa akúkoľvek kardiálnu dysfunkciu spôsobenú kardiomyopatiou, chlopňovou chybou alebo poruchou vedenia, ktoré vedú k subklinickému alebo manifestnému srdcovému zlyhaniu.

Kardiovaskulárne následky zahŕňajú postihnutie artériového systému, či už cerebrovaskulárneho, koronárneho alebo periférneho. Najčastejšie sa manifestujú ako cievna mozgová príhoda, tranzitórny ischemický atak, infarkt myokardu, angina pectoris, chronická koronárna choroba alebo ischemická choroba dolných končatín.

**Akútne a subakútne kardiovaskulárne následky**

Medzi život ohrozujúce včasné komplikácie po TKKB patrí kardiotoxicita. Frekvencia kardiotoxicity bola retrospektívne vyšetřovaná u 2 821 pacientov po TKKB. U 26 pacientov (0,9 %) z tohto súboru došlo v priebehu prvých 100 dní od TKKB k rozvoju závažnej kardiotoxicity, ktorá u 13 (0,45 %) z nich skončila fatálne. Medzi najčastejšie kardiálne komplikácie patrilo srdcové zlyhanie, tamponáda srdca a srdcové arytmie [5].

**Tab.1. Rizikové faktory vzniku KVS následkov po TKKB (upravené podľa [13]).****Včasné kardiovaskulárne následky**

|                                                 |                                                                                                                         |
|-------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| faktory pôsobiace pred TKKB                     | vek<br>kardiálna komorbidita<br>predchádzajúca protinádorová liečba<br>podanie mobilizačnej CHT (Cy)                    |
| faktory pôsobiace počas podávania transplantátu | prítomnosť DMSO v transplantáte<br>veľkoobjemové preťaženie pri masívnej hydratacii alebo rýchlej infúzii transplantátu |
| faktory pôsobiace krátko po TKKB                | hyperkinetická cirkulácia pri septických stavoch<br>imunosupresívna terapia<br>endotelová dysfunkcia                    |

**Neskoré kardiovaskulárne následky**

kardiotoxicita chemoterapie a ožiarenia mediastina  
vek v čase transplantácie  
pohlavie  
kardiovaskulárne rizikové faktory  
graft versus host disease

KVS – kardiovaskulárny, TKKB – transplantácia kmeňových krvotvorných buniek,  
CHT – chemoterapia, Cy – cyklofosfamid, DMSO – dimetylsulfoxid

Medzi rizikové faktory včasnej kardiotoxicity patria faktory týkajúce sa predtransplantačného statusu pacienta (vek, kardiálna komorbidita a predchádzajúca protinádorová liečba) (tab. 1). So stúpajúcim vekom sa znižuje biologická rezerva a schopnosť reparácie poškodenia jednotlivých tkanív a orgánov [6]. Starší pacienti trpia viacerými komorbiditami, čo môže mať tiež nepriaznivý vplyv na potransplantačný výsledok [7]. Predliečenie chemoterapiou (CHT), hlavne antracyklínmi a ožiareními mediastina, môže tiež zvýšiť riziko kardiálnych komplikácií po TKKB. Nevyhnutnou súčasťou mnohých chemoterapeutických režimov je masívna hydratacia. K vlastnému kardiotoxickému účinku jednotlivých cytostatík teda pristupuje aj objemové preťaženie komory [8]. Podávanie cyklofosfamidu v dávke viac ako 1,5 g/m<sup>2</sup> je tiež spojené s kardiotoxickým účinkom.

Ďalšie rizikové faktory sú spojené so samotným transplantačným procesom. Kardiálne komplikácie počas podávania prípravného režimu pri použití cyklofosfamidu boli popísané u 17–28% pacientov. Kongestívne srdcové zlyhanie sa môže objaviť aj o niekoľko týždňov po podaní cyk-

lofosfamidu [9]. Samotná transplantácia zvyšuje riziko kardiálnych komplikácií. Tieto následky sa dávajú do súvislosti s prítomnosťou DMSO (dimetylsulfoxidu) v transplantáte alebo s veľkoobjemovým kardiálnym preťažením v priebehu rýchlej infúzie transplantátu [10]. V retrospektívnej multicentrickej štúdii bola celková incidencia kardiovaskulárnych a respiračných následkov spôsobených DMSO 1,4% [11]. DMSO má negatívne chronotropný efekt na myokard pravdepodobne vplyvom inhibície cholinesterázy, čím prevažuje tonus vagu. Negatívne chronotropný efekt sa môže prejaviť len bradykardiou, alebo môže dôjsť k vzniku A-V blokád II. stupňa či kompletnej A-V disociácii alebo i ku komorovej asystólíi. Napriek tomu, že arytmie počas podávania štepu sú väčšinou benígne, odporúča sa preventívne podávať štep krvotvorných buniek obsahujúcich DMSO frakcionovane. Pre zachytenie samotného vzniku arytmie a možnosť včasného terapeutického zásahu pri závažnejších formách arytmií sa odporúča počas podávania štepu a aspoň niekoľko hodín po ukončení podávania monitorovať EKG krivku [8].

Vážne komplikácie môžu nastať v období cytopénie pred uchytením sa štepu. Znížená hladina hemoglobínu, vysoké teploty a vznik septického stavu môže viesť k hyperkinetickej cirkulácii zaťažujúcej srdce. Bola popísaná aj endokarditída postihujúca zvyčajne chlopne ľavého srdca a spájajúca sa s vysokou mortalitou [12]. V potransplantačnom období môže byť príčinou morbiditu a mortality graft versus host disease (GvHD) srdca [13]. Najčastejšie sa manifestuje ako bradykardia, koronárna arteriálna choroba alebo kardiomyolýza [14]. Medzi ďalšie rizikové faktory kardiotoxicity po TKKB patrí podávanie cyklosporínu A v prevencii a liečbe akútnej GvHD. Cyklosporín A môže viesť k zhoršeniu renálnych funkcií a vzniku hypertenzie. Ďalším vedľajším účinkom je zvýšenie sérových lipidov. Objavujú sa tak dva rizikové faktory ovplyvňujúce vývoj koronárnej aterosklerózy [8].

Rizikovým faktorom vaskulárnych ochorení po TKKB je endoteliálne poškodenie. Endoteliálne poškodenie je patologickým znakom venookluzívnej choroby pečene, trombotickej mikroangiopatie, syndrómu zvýšenej kapilárnej permeability a pľúcnej vaskulopatie [15]. V diagnostike endoteliálneho poškodenia sa používajú biomarkery ako von Willebrandov faktor (vWF), cirkulujúce endotelové bunky a bunkovo-adhezívne molekuly (VCAM-I, ICAM-I, E-selektín) [16,17]. Biomarkery endoteliálneho poškodenia poukazujú na blízky vzťah s GvHD [18].

**Neskoré kardiálne následky**

Dlhodobu prežívajúci pacienti po TKKB majú zvýšené riziko kardiálnych neskorých následkov. Viaceré štúdie potvrdili, že kardiálne komplikácie sa objavujú s odstupom desaťročí po liečbe ako veľmi neskorý následok. V porovnaní s ostatnou populáciou majú pacienti po alogénnej TKKB 2,3-násobne vyššie riziko neskej smrti spôsobenej kardiálnou komplikáciou. Kardiálna toxicita bola príčinou úmrtia po alo-

génnej TKKB u 3% pacientov a po autológnej TKKB u 2,4% dlhodobo prežívajúcich pacientov [1,2]. V prospektívnej multicentrickej EBMT štúdii bola u 119 detí pred TKKB a potom raz ročne v priebehu 5 rokov po alogénnej TKKB merané echokardiogramom frakčné skrátenie. Päťročná kumulatívna incidencia poškodenia srdca bola 26%. TBI samotné alebo v kombinácii s antracyklínmi bol hlavný rizikový faktor redukovanej kardiálnej funkcie [19]. Neskorá kardiotoxická zahŕňa kardiomyopatiu, kongestívne zlyhanie srdca, valvulárnu dysfunkciu alebo arytmiu. Antracyklíny hrajú pri vzniku kardiomyopatií významnú úlohu. Mediastinálna rádioterapia môže spôsobiť zápal a fibrózu ktorejkoľvek štruktúry srdca a spôsobiť reštrikčnú kardiomyopatiu. Fibróza môže postihnúť aj vodivý systém srdca a spôsobiť poruchy vedenia, arytmiu, autonómnú dysfunkciu a rozvoj valvulárnych defektov. Ožiarenie mediastina tiež zvyšuje riziko infarktu myokardu, anginy pectoris a kongestívneho zlyhania srdca 2–7-násobne [20,21].

### Neskoré kardiovaskulárne následky

Pacienti po TKKB majú zvýšené riziko neskorých kardiovaskulárnych následkov. Kardiovaskulárnymi ochoreniami označujeme súhrn ochorení zapríčinených aterosklerózou, ktorá spôsobuje ochorenia koronárnych, periférnych a mozgových ciev. Vznik a klinickú manifestáciu kardiovaskulárnych ochorení možno očakávať desaťročia po endoteliálnom poškodení. Kumulatívna incidencia arteriálnych príhod (cerebrovaskulárnych, koronárnych a/alebo periférnych arteriálnych) bola 6% po 15 rokoch alebo 22% po 25 rokoch, a toto riziko je vyššie po alogénnej ako po autológnej TKKB [20,22]. Objavenie sa vaskulárnych príhod nemôže byť vysvetlené len platnými rizikovými faktormi, ako je fajčenie, fyzická inaktivita, hypertenzia, dyslipidémia alebo diabetes. Poškodenie endotelu po TKKB je indukované aj prípravným re-

žimom s alebo bez TBI [23]. Tichelli et al dopĺňajú, ale s veľkou obozretnosťou, úlohu alogénneho ataku na endotel v rámci graft versus host disease (GvHD) [18]. Zvýšená incidencia kardiovaskulárnych udalostí po alogénnej TKKB podporuje hypotézu, že GvHD by mohla byť zahrnutá do tohto procesu. Je to v súlade s údajmi, že pacienti s chronickou GvHD majú znížený počet mikrociev v podkoží [24]. Korelácia medzi GvHD a endoteliálnym poškodením je tiež podporovaná štúdiou, kde donorské vpravené bunky sa spoluzúčastňujú na oprave endoteliálnych lézií navodených GvHD. Endoteliálne poškodenie provokované GvHD by preto mohlo byť zodpovedné za aterosklerotické zmeny a viesť k predčasným kardiovaskulárnym príhodám po alogénnej TKKB [25].

Tichelli et al sledovali výskyt neskorých kardiovaskulárnych príhod po TKKB [22]. Súbor tvorilo 265 pacientov po alogénnej TKKB s mediánom veku v čase transplantácie 39 rokov a 145 pacientov po autológnej TKKB a medián veku v čase transplantácie bol 50 rokov. U 18 pacientov (6,8%) po alogénnej TKKB a 3 pacientov (2,1%) po autológnej TKKB vznikla kardiovaskulárna príhoda s mediánom času od TKKB 9 a 1,3 roka [22]. Medzi neskoré kardiovaskulárne príhody, ktoré sa objavili u pacientov po alogénnej TKKB, patrila koronárna artériová choroba [26,27]. Spoločným znakom bola prítomnosť chronickej GvHD s následnou prolongovanou imunosupresívnou terapiou. Výskyt cerebrovaskulárnych komplikácií po TKKB bol 2,9% [28].

### Metabolický syndróm po protinádorovej liečbe

Pacienti po transplantácii krvotvorných kmeňových buniek majú zvýšené riziko rozvoja metabolického syndrómu alebo syndrómu X, ktorý je dôležitým rizikovým faktorom rozvoja kardiovaskulárnych ochorení. Hlavnými komponentmi metabolického syndrómu sú inzulínová rezistencia, hyperglykémia, hyperinzulinémia, dyslipi-

démia, hypertriglyceridémia a hypertenzia. Štúdie v bežnej populácii ukázali vzťah medzi komponentmi metabolického syndrómu na jednej strane a hormonálnou deficienciou, hypomagnezémiou a endoteliálnou dysfunkciou na druhej strane. Tieto zmeny sú pravidelne pozorované po protinádorovej liečbe, a preto by mohli byť dôležitým etiologickým faktorom v rozvoji metabolického syndrómu u onkologických pacientov [29].

Lokálna a systémová terapia môžu spôsobiť poruchy hypotalamo-pituitárnej osi a jej endokrinných orgánov, ako deficiencie rastového hormónu a gonadálnych hormónov, ktoré hrajú úlohu v rozvoji metabolického syndrómu. Nízke hladiny testosterónu korelujú s viacerými komponentmi metabolického syndrómu u mužov (väčší objem viscerálneho tuku, vyššie BMI a pomer pás/boky, znížený HDL-cholesterol, vazokonstrikcia v krvnom riečisku, strata antiischemického účinku testosterónu). Dlhý je známy kardioprotektívny účinok estrogénov (znižujú celkový a LDL-cholesterol, triglyceridy, hrajú dôležitú úlohu v regulácii vaskulárnej funkcie a krvného tlaku). Deficiencia rastového hormónu spôsobuje hypertriglyceridémiu, nízky HDL-cholesterol, inzulínovú rezistenciu, koagulopatiu, hypertenziu a poškodenie endoteliálnej funkcie. Hypotyreoidizmus má negatívny vplyv na kardiovaskulárny systém, jednak priamym účinkom na srdce a vedľajším účinkom na sérové lipidy. Systémová chemoterapia môže poškodzovať aj nehormonálne systémy, napr. metabolizmus horčička. Okrem toho má priamy a škodlivý účinok na krvné cievy a ich endotel a hrá úlohu v iniciácii metabolického syndrómu [29]. Dyslipidémia, porucha glukózovej tolerancie a arteriálna hypertenzia po alogénnej TKKB môže byť následkom prolongovanej, intenzívnej imunosupresívnej terapie [30].

Údaje o frekvencii metabolického syndrómu sú stále neúplné. Taskinen et al v štúdii s 23 dlhodobo prežívajúcimi onkologickými pacientmi, ktorí

**Tab. 2. Grading systém pre kardiotoxicitu podľa Seattle kritérií (upravené podľa [47]).**

|                |                                                                                                                                                                                                         |
|----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>grade 1</b> | kardiomegália bez symptómov na RTG, mierne zmeny na EKG nevyžadujúce liečbu, asymptomatický perikardiálny výpotok                                                                                       |
| <b>grade 2</b> | mierne zmeny na EKG, ktoré si vyžadujú liečbu a odpovedajú na ňu, kongestívne srdcové zlyhanie reagujúce na zníženie afterloadu, diuretiká a digitalis, perikarditída                                   |
| <b>grade 3</b> | ťažké zmeny na EKG so žiadnou alebo len minimálnou odpoveďou na liečbu, kongestívne srdcové zlyhanie vyžadujúce si inotropnú podporu, kardiogénny šok, zníženie QRS voltáže > 50 %, tamponáda perikardu |
| <b>grade 4</b> | fatálna toxicita                                                                                                                                                                                        |

boli 3–18 rokov po transplantácii (medián veku v čase štúdie bol 20 rokov), zistil vyššiu prevalenciu inzulínovej rezistencie (52 %), porušenej glukózovej tolerancie (26 %), diabetes mellitus 2. typu (17 %) a znakov metabolického syndrómu (39 %) aj napriek normálnej váhe a mladému veku [31]. Shalitin et al vyšetril 91 pacientov vo veku 4,3–32,5 rokov, ktorí v detstve podstúpili alogénnu alebo autológnu transplantáciu krvotvorných buniek (priemerný vek v čase transplantácie bol 7,4 roka) [32]. Obezita – BMI (body mass index) viac ako 2 smerodajné odchýlky, bola pozorovaná u 4,4 % pacientov a diabetes mellitus 2. typu v 3,3 % a porucha glukózovej tolerancie tiež u 3,3 % pacientov. Dyslipidémia bola pozorovaná u 27,9 % zo 43 testovaných. Higgins et al popísal 25 % prevalenciu metabolického syndrómu v skupine 16 dospelých po transplantácii (priemerný vek v čase transplantácie bol 38 rokov)

a priemerná doba od transplantácie bola 6 rokov [33].

Gurney et al vo svojej práci zistili, že 60 % pacientov, ktorí dostali rádioterapiu na kranium, v porovnaní s 20 % pacientov, ktorí ju nedostali, mali 2 alebo viac z 5 komponentov metabolického syndrómu [34].

Použitie celotelového ožiarenia (TBI) je významným faktorom pre rozvoj inzulínovej rezistencie [35,36]. TBI, neliečený hypogonadizmus a abdominálna obezita sú nezávislým rizikovým faktorom pre rozvoj hyperinzulinémie, porušenej glukózovej tolerancie a diabetes mellitus [35].

Podľa autorov Hoffmeistera et al bola s odstupom času 11 rokov po TKKB pre akútnu lymfoblastovú leukémiu (ALL) v súbore 748 bývalých pediatrických pacientov prevalencia diabetes mellitus 1. typu 0,52 % (3-násobne vyššia ako v ostatnej populácii) a prevalencia diabetes mellitus 2. typu 9 % [37]. Baker et al vo svojej štúdii tiež

zistili 3-násobne vyššie riziko výskytu diabetes mellitus u transplantovaných pacientov a toto riziko bolo vyššie u tých, čo dostali TBI [36].

### Zhodnotenie a monitorovanie kardiotoxicity

Predtransplantačné vyšetrenia by mali byť zamerané na identifikáciu pacientov, u ktorých je zvýšené riziko rozvoja kardiálnych komplikácií. Zvýšenú pozornosť treba venovať pacientom v peritransplantačnom období počas podávania mobilizačnej chemoterapie, kedy je nevyhnutné sledovanie hodnôt centrálného žilového tlaku, stavu kardiopulmonálnej kompenzácie, bilancie tekutín. Okamžité terapeutické zásahy pri narušení objemovej rovnováhy umožňujú pacienta bezpečne previesť cez toto obdobie. V priebehu vlastného podávania štepu a ešte niekoľko hodín po ukončení podávania sa odporúča monitorovať EKG krivku pre zachytenie vzniku arytmií a možnosť včasného terapeutického zásahu [8].

V posledných rokoch nadobudli v monitorovaní kardiotoxicity veľký význam biochemické markery [38–41]. Masuko et al zaznamenali významný vzostup plazmatických hladín N-terminálneho pro brain nátriuretického peptidu (NTproBNP) po TKKB [42]. Tieto hladiny boli vyššie u pacientov po alogénnej ako po autológnej TKKB. Hoci sa u žiadneho z nich nevyvinulo kongestívne srdcové zlyhanie, u 2/3 pacientov bol zaznamenaný vzostup ešte

**Tab. 3. Grading systém pre kardiotoxicitu podľa NCI-CTC kritérií verzia 4.0 (upravené podľa [47,51]).**

|         | <b>Arytmia</b>                                                                               | <b>Ischémia/infarkt</b>                                            | <b>Funkcia ľavej komory</b>                                                                                                          |
|---------|----------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| grade 1 | asymptomatická, nevyžadujúca terapiu                                                         | nešpecifické oploštenie alebo zmeny vlny T                         | asymptomatický pokles pokojovej ejekčnej frakcie > 10 %, < 20 % východiskovej hodnoty, frakčné skrátenie > 24 %, < 30 %              |
| grade 2 | symptomatická, ale nevyžadujúca terapiu                                                      | asymptomatické zmeny ST segmentu alebo vlny T podporujúce ischémiu | asymptomatický pokles pokojovej ejekčnej frakcie pod normálnu hodnotu, pokles > 20 % východiskovej hodnoty, frakčné skrátenie < 24 % |
| grade 3 | symptomatická a vyžadujúca terapiu                                                           | angina bez dôkazu infarktu                                         | chronické srdcové zlyhanie odpovedajúce na liečbu                                                                                    |
| grade 4 | život ohrozujúca (napr. arytmiia spojená so srdcovým zlyhaním, hypotenziou, synkopou, šokom) | akútny infarkt myokardu                                            | ťažké alebo refraktérne srdcové zlyhanie alebo vyžadujúce si intubáciu                                                               |

Tab. 4. Odporúčania pre dlhodobé sledovania pacientov po TKKB v rámci kardiotoxicity (upravené podľa [44]).

| Neskorý následok        | Anamnéza                                                                   | Anamnéza – frekvencia | Fyzikálne vyšetrenie        | Fyzikálne vyšetrenie – frekvencia | Laboratórne vyšetrenie                                                                              | Laboratórne vyšetrenie – frekvencia                               |
|-------------------------|----------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-----------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| metabolický syndróm     |                                                                            |                       | výška, váha, BMI, tlak krvi | ročne                             | nalačno hladina glukózy, sérového inzulínu a lipidového profilu                                     | pri nadváhe každé 2 roky, pri normálnej hmotnosti každých 5 rokov |
| kardiovaskulárny systém | anamnéza kardiálnych a vaskulárnych ochorení, anamnéza rizikových faktorov | ročne                 | klinické vyšetrenie, EKG    | ročne                             | u rizikových pacientov echokardiografické vyšetrenie, Holter, prídavné funkčné testy, kardiomarkery |                                                                   |

6 mesiacov po TKKB, podporujúci perzistentné srdcové poškodenie. Najviac pozornosti je venovanej hodnoteniu systolickej funkcie ľavej komory [43].

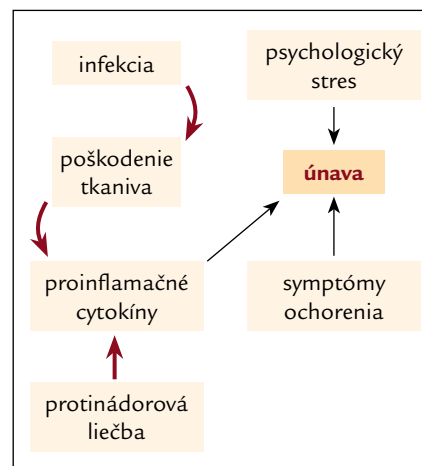
V súčasnosti sú najviac uznávané odporúčania pre skrining a preventívne opatrenia, ako aj algoritmus pre kardiálne zhodnotenie [44–46]. Pre vyhodnocovanie stupňa kardiotoxicity boli publikované Seattle kritériá pre pacientov po TKKB (tab. 2) a National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (NCI-CTC) verzia 4.0 u pacientov po protinádorovej liečbe (tab. 3).

Rizzo et al odporúča sledovať pacientov po TKKB v ročných intervaloch (tab. 4). U všetkých pacientov by malo byť vykonané v týchto intervaloch klinické zhodnotenie kardiálnych a vaskulárnych symptómov a chorôb a EKG. Súčasťou vyšetrení by mal byť aj skrining zameraný na kardiovaskulárne rizikové faktory. V prevencii rozvoja metabolického syndrómu sa odporúča kontrolovať krvný tlak každé 2 roky. Lipidový profil by mal byť kontrolovaný každých 5 rokov u mužov nad 35 rokov a žien nad 45 rokov. Skrining diabetu je indikovaný u ľudí s vysokým krvným tlakom alebo cholesterolom, alebo u ľudí nad 45 rokov by mala byť kontrola vykonaná každé 3 roky. U symptomatických a rizikových pacientov (predliečenie antracyklínmi a ožiarenie mediastína) treba doplniť echokardiografické vyšetrenie, prípadne iné prídavné kardiálne testy [44].

Progresívna strata funkčnej kapacity spojená s fyzickou inaktivitou sa spája s výrazným znížením výkonnosti viacerých fyziologických systémov, hlavne kardiorespiračného a pohybového. Únava pacientov po protinádorovej liečbe je jednou z vážnych komplikácií a vyskytuje sa obzvlášť u pacientov po alogénnej TKKB. Patofyziológia nie je úplne objasnená, ale boli navrhnuté nové hypotézy týkajúce sa patofyziológie únavy u onkologických pacientov (proinflamačná cytokínová, serotoninová, parasimpatiková, adenozíntrifosfátová) [48]. Obr. 1 znázorňuje príčiny únavy u pacientov po protinádorovej liečbe. Literatúra uvádza 30–75% výskyt únavy u onkologických pacientov s pretrvávaním mesiacov až rokov po ukončení liečby [49]. Hlavnú úlohu v manažmente únavového syndrómu u onkologického pacienta hrá edukácia a poradenstvo, nefarmakologická intervencia ešte zahŕňa pohyb a medzi farmakologickú intervenciu patrí liečba bolesti, nespavosti, úzkosti a depresie [50]. Z toho dôvodu sa kladie neustále vyšší dôraz na potrebu interdisciplinárnej starostlivosti (hlavne medzi onkológmi, psychológmi a fyzioterapeutmi).

### Záver

V súčasnosti sa pozornosť zameriava na výskyt kardiálnych a kardiovaskulárnych následkov po TKKB, ako jedného z najzávažnejších komplikácií



Obr. 1. Príčiny únavy u pacientov po protinádorovej liečbe (podľa [3]).

tejto liečebnej modality. Hoci incidencia týchto následkov nie je vysoká, očakáva sa ich nárast, nakoľko sa rozširujú indikácie pre transplantácie a veková hranica pacienta vhodného pre TKKB sa posúva smerom nahor. S tým je spojená aj vyššia komorbidita a predliečenosť pacienta. Taktiež mnohé neskoré kardiálne a kardiovaskulárne následky sa objavujú až desaťročia po TKKB.

Aj keď je u niektorých pacientov „cena za vyliečenie“ vysoká, u mnohých z nich existuje možnosť jej zníženia – poznaním patofyziologických mechanizmov, prevenciou neskorých komplikácií a následkov, ich včasnou diagnostikou a liečbou. Preto by mala byť pacientom po prekonaní onkologického ochorenia venovaná celoživotná starostlivosť [3].

## Podakovanie

Práca bola čiastočne financovaná z grantu MZ SR 2007/42-UK-18 a Grantu UK pre doktorandov a mladých vedeckých pracovníkov 443/2009.

## Literatúra

- Bhatia S, Francisco L, Carter A et al. Late mortality after allogeneic hematopoietic cell transplantation and functional status of long-term survivors: report from the Bone Marrow Transplant Survivor Study. *Blood* 2007; 110: 3784–3792.
- Bhatia S, Robison LL, Francisco L et al. Late mortality in survivors of autologous hematopoietic-cell transplantation: report from the Bone Marrow Transplant Survivor Study. *Blood* 2005; 105: 4215–4222.
- Mladosičová B, Čáp J, Kaiserová E et al. Neskore následky po cytostatickej liečbe v detstve. In: Mladosičová B, Kaiserová E, Foltinová A et al (eds). *Možné neskoré následky protinádorovej liečby v detstve*. Bratislava: Slovak Academic Press 2007: 29–55.
- Faraci M, Békássy AN, De Fazio V et al. EBMT Paediatric and Late Effects Working Parties. Non-endocrine late complications in children after allogeneic haematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant* 2008; 41 (Suppl 2): S49–S57.
- Murdoch T, Weisdorf DJ. Serious cardiac complications during bone marrow transplantation at the University of Minnesota, 1977–1997. *Bone Marrow Transplantation* 2001; 28: 283–287.
- Armand P, Kim HT, Cutler CS et al. A prognostic score for patients with acute leukemia or myelodysplastic syndromes undergoing allogeneic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008; 14: 28–35.
- Sorror M. Impacts of pretransplant comorbidities on allogeneic hematopoietic cell transplantation (HCT) outcomes. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009; 15 (Suppl 1): 149–153.
- Kubešová H, Elbl L. Problematika kardiálnych komplikácií v súvislosti s transplantáciou krvotvorných buniek. In: Elbl L, Hrstková H, Chaloupka V et al (eds). *Poškodení srdce protinádorovou liečbou*. Praha: Grada 2002: 118–131.
- Morandi P, Ruffini PA, Benvenuto GM et al. Cardiac toxicity of high-dose chemotherapy. *Bone Marrow Transplant* 2005; 35: 323–334.
- Milone G, Mercurio S, Strano A et al. Adverse events after infusions of cryopreserved hematopoietic stem cells depend on non-mononuclear cells in the infused suspension and patient age. *Cytotherapy* 2007; 9: 348–355.
- Windrum P, Morris TC, Drake MB et al. Variation in dimethyl sulfoxide use in stem cell transplantation: a survey of EBMT centres. *Bone Marrow Transplant* 2005; 36: 601–603.
- Kuruwilla J, Forrest DL, Lavoie JC et al. Characteristics and outcome of patients developing endocarditis following hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2004; 34: 969–973.
- Tichelli A, Bhatia S, Socié G. Cardiac and cardiovascular consequences after haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol* 2008; 142: 11–26.
- Rackley C, Schultz KR, Goldman FD et al. Cardiac manifestations of graft versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2005; 11: 773–780.
- Woywodt A, Haubitz M, Buchholz S et al. Counting the cost: markers of endothelial damage in hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2004; 34: 1015–1023.
- Biedermann BC, Tsakiris DA, Gregor M et al. Combining altered levels of effector transcripts in circulating T cells with a marker of endothelial injury is specific for active graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant* 2003; 32: 1077–1084.
- Woywodt A, Scheer J, Hambach L et al. Circulating endothelial cells as a marker of endothelial damage in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2004; 103: 3603–3605.
- Tichelli A, Gratwohl A. Vascular endothelium as 'novel' target of graft-versus-host disease. *Best Pract Res Clin Haematol* 2008; 21: 139–148.
- Uderzo C, Pilon M, Corti P et al. Impact of cumulative anthracycline dose, preparative regimen and chronic graft-versus-host disease on pulmonary and cardiac function in children 5 years after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a prospective evaluation on behalf of the EBMT Pediatric Diseases and Late Effects Working Parties. *Bone Marrow Transplant* 2007; 39: 667–675.
- Tichelli A, Passweg J, Wójcik D et al. Late cardiovascular events after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective multicenter study of the Late Effects Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Haematologica* 2008; 93: 1203–1210.
- Sakata-Yanagimoto MS, Kanda Y, Nakagawa M et al. Predictors for severe cardiac complications after hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2004; 33: 1043–1047.
- Tichelli A, Bucher C, Rovó A et al. Pre-mature cardiovascular disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2007; 110: 3463–3471.
- Basavaraju SR, Easterly CE. Pathophysiological effects of radiation on atherosclerosis development and progression, and the incidence of cardiovascular complications. *Med Phys* 2002; 29: 2391–2403.
- Biedermann BC, Sahner S, Gregor M et al. Endothelial injury mediated by cytotoxic T lymphocytes and loss of microvessels in chronic graft versus host disease. *Lancet* 2002; 359: 2078–2083.
- Murata H, Janin A, Leboeuf C et al. Donor-derived cells and human graft-versus-host disease of the skin. *Blood* 2007; 109: 2663–2665.
- Gatt ME, Liebster D, Leibowitz D et al. Acute myocardial infarction after bone marrow transplantation: an unsuspected late complication. *Ann Hematol* 2003; 82: 136–138.
- Ghobrial IM, Bunch TJ, Caplice NM et al. Fatal coronary artery disease after unrelated donor bone marrow transplantation. *Mayo Clin Proc* 2004; 79: 403–406.
- Coplin WM, Cochran MS, Levine SR et al. Stroke after bone marrow transplantation: frequency, aetiology and outcome. *Brain* 2001; 124: 1043–1051.
- Nuver J, Smit AJ, Postma A et al. The metabolic syndrome in long-term cancer survivors, an important target for secondary preventive measures. *Cancer Treat Rev* 2002; 28: 195–214.
- Couriel DR, Saliba R, Escalón MP et al. Sirolimus in combination with tacrolimus and corticosteroids for the treatment of resistant chronic graft-versus-host disease. *Br J Haematol* 2005; 130: 409–417.
- Taskinen M, Saarinen-Pinkala UM, Hovi L et al. Impaired glucose tolerance and dyslipidaemia as late effects after bone-marrow transplantation in childhood. *Lancet* 2000; 356: 993–997.
- Shalitin S, Phillip M, Stein J et al. Endocrine dysfunction and parameters of the metabolic syndrome after bone marrow transplantation during childhood and adolescence. *Bone Marrow Transplant* 2006; 37: 1109–1117.
- Higgins K, Noon C, Davies M et al. Features of the metabolic syndrome present in survivors of bone marrow transplantation in adulthood. *Bone Marrow Transplant* 2004; 36: 279–280.
- Gurney JG, Ness KK, Sibley SD et al. Metabolic syndrome and growth hormone deficiency in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 2006; 107: 1303–1312.
- Neville KA, Cohn RJ, Steinbeck KS et al. Hyperinsulinemia, impaired glucose tolerance, and diabetes mellitus in survivors of childhood cancer: prevalence and risk

- factors. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 4401–4407.
36. Baker KS, Ness KK, Steinberger J et al. Diabetes, hypertension, and cardiovascular events in survivors of HCT: a report from the bone marrow transplantation survivor study. *Blood* 2007; 109: 1765–1772.
37. Hoffmeister PA, Storer BE, Sanders JE. Diabetes mellitus in long-term survivors of pediatric hematopoietic cell transplantation. *J Pediatr Hematol Oncol* 2004; 26: 81–90.
38. Urbanová D, Mladosievicova B. Cardiotoxicity of anthracycline treatment in the light of new biochemical diagnostic options. *Vnitř Lék* 2007; 53: 669–677.
39. Elbl L, Vášová I, Navrátil M et al. Comparison of plasmatic levels of B-natriuretic peptide with echocardiographic indicators of left ventricle function after doxorubicin therapy. *Vnitř Lék* 2006; 52: 563–570.
40. De Lemos JA, Morrow DA. Combining natriuretic peptides and necrosis markers in the assessment of acute coronary syndromes. *Rev Cardiovasc Med* 2003; 4 (Suppl 4): S37–S46.
41. Horacek JM, Pudil R, Tichy M et al. Biochemical markers and assessment of cardiotoxicity during preparative regimen and hematopoietic cell transplantation in acute leukemia. *Exp Oncol* 2007; 29: 343–347.
42. Masuko M, Ito M, Kurasaki T et al. Plasma brain natriuretic peptide during myeloablative stem cell transplantation. *Intern Med* 2007; 46: 551–555.
43. Elbl L, Hrstkova H, Chaloupka V et al. Diagnostic possibilities of late cardiotoxic sequelae of chemotherapy with anthracyclines. *Vnitř Lék* 2002; 48: 981–988.
44. Rizzo JD, Wingard JR, Tichelli A et al. Recommended screening and preventive practices for long-term survivors after hematopoietic cell transplantation joint recommendations of the European Group for Blood and Marrow Transplantation, the Center for International Blood and Marrow Transplant Research, and the American Society of Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006; 12: 138–151.
45. Carver JR, Shapiro CL, Ng A et al. American Society of Clinical Oncology clinical evidence review on the ongoing care of adult cancer survivors: cardiac and pulmonary late effects. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3991–4008.
46. Coghlan JG, Handler CE, Kottaridis PD. Cardiac assessment of patients for haematopoietic stem cell transplantation. *Best Pract Res Clin Haematol* 2007; 20: 247–263.
47. Sakiyama M, Kami M, Hori A et al. Regimen-related toxicity following reduced-intensity stem-cell transplantation (RIST): comparison between Seattle criteria and National Cancer Center Common Toxicity Criteria (NCI-CTC) version 2.0. *Bone Marrow Transplant* 2004; 34: 787–794.
48. Wang XS. Pathophysiology of cancer-related fatigue. *Clin J Oncol Nurs* 2008; 12 (Suppl 5): 11–20.
49. National Comprehensive Cancer Network CRF Panel. Practice Guidelines in Oncology – v.2.2005: Cancer-Related Fatigue. Available from: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/fatigue.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/fatigue.pdf). 2005.
50. Barsevick AM, Newhall T, Brown S. Management of cancer-related fatigue. *Clin J Oncol Nurs* 2008; 12 (Suppl 5): 21–25.
51. National Cancer Center Common Toxicity Criteria (NCI-CTC), version 4.0, published 2009. Available from: [http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic\\_applications/ctc.htm#ctc\\_40](http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_40).

MUDr. Ľubica Roziaková

<http://staryweb.fmed.uniba.sk/patfyz>

e-mail: [lubica.roziakova@gmail.com](mailto:lubica.roziakova@gmail.com)

Doručeno do redakcie: 23. 11. 2009

Přijato po recenzii: 28. 1. 2010

**www.klinickaonkologie.cz**