KLINIKA DĚTSKÉ ONKOLOGIE SE ZAPOJILA DO PROJEKTU PANCARE LIFE. ZKOUMÁ POZDNÍ NÁSLEDKY ONKOLOGICKÉ LÉČBY U DĚTÍ

Výzkumem a celoživotní péčí k lepší kvalitě života vyléčených dětských onkologických pacientů

Kepák T., Kepáková K., Hošnová, D., Bajčiová V., Hrstková H., Štěrba J.
Klinika dětské onkologie a Klinika dětské ORL FN Brno

Vyléčit už dnes v dětské onkologii nestačí. Naprostá většina dětí léčených na Klinice dětské onkologie (KDO) dnes své primární nádorové onemocnění překoná, zatímco ještě před 30 lety mu každé druhé podlehlo. I moderní léčba je však pro organismus jako celek toxická a pro více než dvě třetiny dětských pacientů je spojena s rizikem nežádoucích pozdních následků v dalším životě, ať už nenápadných nebo zásadně ovlivňujících jejich kvalitu života. Paradigma v dětské onkologii se změnilo – od akutní péče směřující k vyléčení smrtelných nemocí k dnešní péči chronické, kde na prvním místě je kvalita vyléčení, prevence pozdních následků nebo jejich celoživotní informovaný management. Předpoklady kvalitního vyléčení jsou soustavný výzkum v oblasti pozdních následků léčby (projekt PanCareLIFE), promyšlený systém tranzice péče o vyléčené pacienty do dospělosti (dispenzární ambulance pro dospělé vyléčené dětské onkologické pacienty) a spoluzodpovědnost vyléčených pacientů za jejich vlastní zdraví (spolek Společně k úsměvu).

Díky pokrokům v léčbě nádorových onemocnění dětského a mladého dospělého věku přibývá pacientů, kteří nádorové onemocnění překonají. V současné době se v centrech dětské onkologie úspěšně vyléčí téměř 90 % pacientů. Léčba ovšem někdy může mít nežádoucí vedlejší účinky, a to pro více než dvě třetiny vyléčených pacientů. Ne všechny vedlejší účinky jsou patrné okamžitě, některé se projeví až po letech. Celou škálu možných vedlejších účinků navíc zatím ani neznáme. K těm známým se řadí poruchy sluchu, plodnosti, intelektu, imunitního systému, ale také nový fenomén zvaný předčasné stárnutí organismu. Nejnovější výzkumy přinesly například alarmující zjištění, že průměrný stav organismu vyléčeného pacienta ve čtvrté dekádě života odpovídá v parametrech křehkosti zdraví (tzv. „frailty“) průměru běžné populace ve věku 65 let (Ness, K., Journal of Clinical Oncology, 31 (36), 2013, s. 4496–4503)! Protinádorová léčba vede zřejmě k navození stavu neinfekčního chronického zánětu, který je spojen se zvýšeným rizikem vzniku sekundárních nádorů, kardiovaskulárních a dalších závažných onemocnění. Ty pak mohou být příčinou excesivní mortality i morbidity u vyléčených pacientů.

Pokroky v cílené chemoterapii, použití moderních technik ozařování a zavádění nových metod léčby dávají naději na snížení výskytu nežádoucích následků léčby. Na druhou stranu však mohou být nové postupy spojeny s jinými, dnes neznámými vedlejšími efekty léčby. Důležitou prioritou v oboru je proto systematické a trvalé sledování a výzkum pozdních následků léčby, zkoumání genetických i negenetických faktorů, které je ovlivňují, a hledání odpovědi na otázku, proč u některých pacientů tatáž léčba ke konkrétním nepříznivým následkům vede a u jiných ne. Díky výzkumu pak lze průběžně zpřesňovat poskytovanou klinickou péči a adresně ji přizpůsobovat „na míru“ každému konkrétnímu pacientovi s cílem prevence pozdních následků.

Z dosavadních zkušeností dětské onkologie vyplývá, že vzniku mnohých nežádoucích následků onkologické léčby lze předcházet nebo mohou být příznivě ovlivněny, pokud jsou zachyceny v časném stadiu, a že je proto u našich pacientů potřeba celoživotní dispenzarizace a dlouhodobé sledování. Oblasti personalizované medicíny (například cílené biologické léčbě, metronomické chemoterapii, protinádorovým vakcínám na bázi dendritických buněk, genetice pozdních následků) se KDO dlouhodobě věnuje. Oceněním tohoto úsilí kliniky bylo získání statusu evropského referenčního centra (ERN – PaedCan) v roce 2017.

Jedním z výzkumů pozdních následků, které na KDO aktuálně řešíme, je pětiletá mezinárodní studie PanCareLIFE podpořená z prostředků Evropské unie a MŠMT ČR (www.pancarelife.eu). Tento projekt je zaměřen na výzkum dvou specifických a častých pozdních následků – poruch sluchu a plodnosti po onkologické léčbě a s nimi spojené kvality života.

Mezinárodní řešitelský tým právě uzavírá etapu sběru, digitalizace a čištění dat od unikátního souboru 12 000 pacientů ze tří desítek renomovaných evropských center dětské onkologie a epidemiologie. Do celkového vzorku kompilovaného v Univerzitním lékařském centru Univerzity Johanna Gutenberga v Mohuči (UMC Mainz) přispěla Klinika dětské onkologie FN Brno anonymizovanými daty od 779 svých pacientů. Do jejich sběru a digitalizace se zapojilo 26 zaměstnanců FN Brno a dalších spolupracovníků z fakultních nemocnic v Hradci Králové, Olomouci a Ostravě.

V následujících měsících čeká mezinárodní týmy klinik a výzkumníků PanCareLIFE intenzivní práce na zpracování dat. Publikaci prvních zjištění projektu PanCareLIFE v oblasti genetických a léčebných souvislostí vzniku poruch sluchu a fertility v dětské onkologii lze očekávat v roce 2018.

Z předběžných analýz našich brněnských dat vyplynulo, že 62,3 % pacientů po léčbě platinovými deriváty, zejména těch, kteří byli léčeni v předškolním věku, subjektivně pociťuje poruchu sluchu. 31% pacientů udává po léčbě pískání v uších (tinnitus) a 15,1 % uvádí motání hlavy (vertigo) související s léčbou cisplatinou. Závažnou poruchu sluchu s potřebou naslouchadel jsme v naší kohortě zaznamenali u 8,5 % pacientů. Výskyt poruch sluchu je v naší kohortě srovnatelný s ostatními evropskými centry a je relativně vysoký. Je tedy zřejmé, jak nezbytné je identifikovat genetické dispozice těchto našich pacientů tak, abychom dokázali v budoucnu snížit výskyt zejména těch nejzávažnějších poruch sluchu.

Pozitivním zjištěním je, že ve srovnání s jinými evropskými centry je v brněnské kohortě menší výskyt poruch plodnosti u dospělých vyléčených žen. Takovouto poruchu jsme zaznamenali pouze u 10,2 % našich pacientek, zatímco některá zahraniční centra uvádějí až 30 %. Částečně je to ovlivněno spektrem pacientů (například méně nepříbuzných transplantací kostní dřeně v naší kohortě ve srovnání s některými jinými centry), částečně však i věkem naší kohorty, která je celkově mladší (průměrný věk dospělých zařazených žen je 25,6 let, věkové rozmezí 18-47 let) než kohorty zahraničních partnerů. Naše data tak potvrzují fakt, že v posledních dvou dekádách je dětská onkologická léčba při vyšší efektivitě méně toxická. PanCareLIFE projekt se už nyní pozitivně promítá do naší brněnské praxe. Díky detailní práci s registrem dětských nádorů Gandalf a s dalšími zdroji pro studii PanCareLIFE jsme identifikovali řadu dřívějších pacientů KDO, kteří v minulosti přestali přicházet k pravidelným kontrolám („lost to follow-up“), a tedy nemuseli mít povědomí a tím ani kontrolu nad riziky spojenými s případnými pozdními následky v minulosti prodělané léčby. Ve spolupráci s dalšími regionálními pracovišti dětské onkologie jsme těmto pacientům nabídli účast v projektu PanCareLIFE a také další personalizované sledování na nově zřízené Dispenzární ambulanci pro dospělé pacienty léčené v dětství, která funguje od roku 2016 v úzké spolupráci Kliniky dětské onkologie FN Brno s Onkologicko-chirurgickým oddělením Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně.

Předpokladem pro kvalitní dispenzární péči, pro výzkum pozdních následků a pro vlastní možnost identifikovat a dlouhodobě eliminovat zdravotní rizika související s prodělaným onemocněním je mít u každého vyléčeného pacienta písemný, strukturovaný a detailní souhrn zásadních informací o absolvované léčbě v dětském věku s uvedením jednotlivých léčebných modalit („treatment summary“). Tento souhrn má obsahovat kumulativní dávky podaných cytostatik, informaci o celkových dávkách, způsobu frakcionace a cílových objemech radioterapie, informace o relevantní chirurgické léčbě, případně léčbě transplantační. U pacientů, kteří byli léčeni před zavedením elektronických systémů na Klinice dětské onkologie FN Brno (1998), jsou tyto klíčové informace často jen velmi obtížně dostupné v papírových archivech FN Brno, případně dokonce i FNUSA nebo Masarykova onkologického ústavu. I u pacientů léčených později jsou ale často jen dílčí a bez potřebné struktury a míry detailu. Díky projektu PanCareLIFE a za excelentní spolupráce Centra informatiky FN Brno takový systém pro vkládání digitálních klinických a výzkumných dat postupně vytváříme. Daleko za horizont PanCareLIFE bude sloužit k systematické evidenci pozdních následků u vyléčených pacientů, k dalšímu výzkumu v dětské onkologii v Brně a k pokračujícímu zpřesňování a personalizaci léčby. V neposlední řadě je tento přehledný souhrn zásadní i pro pacienty samotné – zvláště pokud byl dnes už dospělý člověk léčen v raném dětství, a tudíž si na vlastní léčbu nepamatuje, a o jeho možných pozdních následcích byli informováni jeho zákonní zástupci, ale on sám o nich nemá povědomí.

Informace o pozdních následcích léčby a jejich prevenci pomáhá mezi vyléčenými pacienty šířit i spolek vyléčených pacientů při KDO Společně k úsměvu založený v roce 2015 (www.spolecne-k-usmevu.cz). Kromě programů Moudrý rádce a Daruj příběh – programů podpory a poradenství pro rodiny, které aktuálně procházejí léčbou na KDO, spolek zpracoval a vydal informační letáky a brožuru pro vyléčené pacienty o pozdních následcích léčby, prevenci a zdravém životním stylu.

Poděkování za prospěšné aktivity spolku v zájmu vyléčených pacientů KDO patří i zaměstnancům a přátelům FN Brno, kteří si na podzim 2015 zakoupili vstupenku na „Koncert pro Pancare“ v Sono Centru. Koncert Hradišťanu, který pod záštitou ředitele FN Brno MUDr. Romana Krause, MBA, pořádala Klinika dětské onkologie, pomohl spolku Společně k úsměvu nastartovat první projekty (mentoring program na podporu aktuálně léčených pacientů i osvětové aktivity pro pacienty vyléčené). Na podzim roku 2018 bychom vás do SonoCentra chtěli opět pozvat na druhý brněnský koncert pro vyléčené pacienty. Budeme rádi, když společně pomůžeme současným i vyléčeným pacientům Kliniky dětské onkologie k mnoha úsměvům.

Více o projektu PanCareLIFE a jeho průběžných výsledcích se mohou zájemci dozvědět na www.pancarelife.eu, případně u autorů článku.

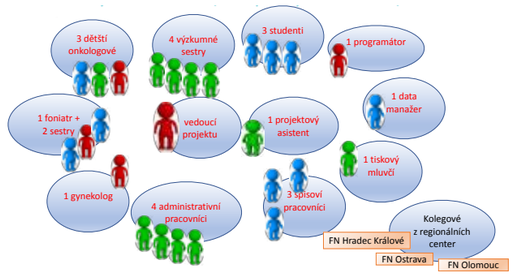
Tento projekt je financován ze Sedmého rámcového programu Evropské unie pro výzkum, technologický rozvoj a demonstrace, pod registračním číslem 602030, a spolufinancován Ministerstvem školství, mládeže a tělovýchovy ČR, pod číslem 7E13061.

European Reference Network
for rare or low prevalence complex diseases
Network Paediatric Cancer (ERN PaedCan)
Member Fakultní nemocnice Brno — Česká republika

KLINIKA DĚTSKÉ ONKOLOGIE je jedním ze dvou českých center komplexní onkologické péče o děti a mladistvé se všemi typy nádorových onemocnění. Byla založena v roce 1998 a **každoročně je zde nově diagnostikováno více než 140 dětí** se zhoubným nádorem. Za dobu existence kliniky prošlo její péčí přibližně **2200 dětí a mladých dospělých** se zhoubnými nádory (kohorta pacientů KDO). Úspěšně dnes **vyléčíme téměř 90 % pacientů**. Díky své práci na poli personalizované medicíny **získala KDO v roce 2017 status evropského referenčního centra (ERN – PaedCan)**.

STUDIE PROJEKTU PANCARELIFE

Prospektivní studie fertility	n=65
Retrospektivní studie fertility	n=183
Genetická studie fertility	n=130
Genetická studie ototoxicity	n=53
Retrospektivní studie ototoxicity	n=106
Prospektivní studie ototoxicity	n=27
Studie kvality života	n=365
Kohortová data	n=298

Celkem shromážděna anonymizovaná data od 779 pacientů (481 pacientů zařazeno do studií, 298 kohortová data)

TÝM FN BRNO (26 SPOLUPRACOVNÍKŮ)