

Kardiovaskulárna morbidita u pacientov po liečbe nádorov testis

M. Valentová, B. Mladosičová

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

Súhrn: Výrazný nárast incidencie a priaznivá prognóza nádorov testis sú sprevádzané nárastom neskorých následkov antineoplastickej liečby, akými sú kardiovaskulárne ochorenia, periférna neuropatia, zhoršenie renálnych funkcií, poruchy sluchu, rozvoj sekundárnych malignít, poškodenie pľúc, gonadálna dysfunkcia či zmeny kostného metabolizmu. V ostatných rokoch pribúdajú dôkazy o zvýšenom výskyte kardiovaskulárnych ochorení, predovšetkým u pacientov po chemoterapeutickej liečbe s vysokou dávkou cisplatiny alebo po ožiarení mediastína. Akútny infarkt myokardu a angina pectoris predstavujú najčastejšiu manifestáciu neskorých kardiovaskulárnych následkov liečby. Viacerí autori dokázali u pacientov po liečbe nádorov testis zvýšenú prevaleciu hypertenzie, dyslipidémie, metabolického syndrómu, endotelálnej dysfunkcie a výrazný nárast indexu telesnej hmotnosti. Patogenéza kardiovaskulárnej toxicity po liečbe nádorov testis nie je úplne objasnená. Doposiaľ neboli publikované všeobecne platné odporúčania pre sledovanie kardiovaskulárnych neskorých následkov liečby nádorov testis. Aktívne vyhľadávanie kardiovaskulárnych rizikových faktorov a ich včasné ovplyvnenie môže zlepšiť kvalitu a dĺžku života pacientov.

Kľúčové slová: nádory testis – neskoré následky liečby – kardiovaskulárna morbidita

Cardiovascular morbidity in patients after treatment for testicular cancer

Summary: Increase of incidence and favorable prognosis of testicular cancer are accompanied by growing evidence of late complications following antineoplastic treatment, such as cardiovascular diseases, peripheral neuropathy, renal damage, hearing impairment, secondary malignancies, pulmonary toxicity, gonadal dysfunction and bone mineral density abnormalities. During the last years a sufficient evidence has been accumulated that there is a higher incidence of cardiovascular diseases, particularly in patients treated with high-dose cisplatin chemotherapy or mediastinal irradiation. Acute myocardial infarction and angina pectoris are the most common from cardiovascular complications. Several authors have reported high prevalence of hypertension, dyslipidemia, metabolic syndrome, endothelial dysfunction and also an excessive increase of body mass index among patients being treated successfully for testicular cancer. Pathogenesis of the cardiovascular toxicity remains still unclear. At present there are no clear and widely accepted recommendations on follow-up management including late complications of treatment for testicular cancer. Early identification of cardiovascular risk factors and their treatment may improve quality and expectancy of their life.

Key words: testicular cancer – late effects – cardiovascular morbidity

Úvod

Nádory testis predstavujú najčastejšie malígne ochorenie mužov vo veku 20–44 rokov [1]. V roku 2004 bola na Slovensku štandardizovaná incidencia ochorenia 7,1/100 000 mužov, pričom za posledných 35 rokov vzrástla približne 4-násobne [2]. Vďaka neustálemu zlepšovaniu liečebných algoritmov, predovšetkým zavedením kombinovanej chemoterapie v polovici 70. rokov 20. storočia, sa nádory testis stali kurabilnými. Zvyšovanie prevalence dlhodobo prežívajúcich alebo vyliečených pacientov otvára naliehavú problematiku neskorých následkov protinádorovej liečby, ktoré sa prejavujú s odstupom > 1 rok po ukončení liečby. Patrí k nim periférna

neuropatia, nefrotoxická, ototoxická, sekundárne malignity, kardiovaskulárna toxicita, gonadálna dysfunkcia, poškodenie pľúc a poruchy kostného metabolizmu [3–5]. Podľa autorov Fossa et al majú pacienti s nádormi testis niekoľko rokov po liečbe signifikantne vyššiu štandardizovanú úmrtnosť (Standard Mortality Rate – SMR) na kardiovaskulárne ochorenia [SMR: 1,2; 95% konfidenčný interval (CI) 1,0–1,5] [6]. Viaceré štúdie dokazujú signifikantné zvýšenie kardiovaskulárneho rizika u dlhodobo prežívajúcich pacientov po chemoterapii a/alebo rádioterapii nádorov testis v porovnaní s bežnou populáciou alebo skupinou pacientov liečených orchiektómiou [6–10]. Akútny infarkt myokardu (IM)

a angina pectoris predstavujú najčastejšiu manifestáciu neskorých kardiovaskulárnych následkov liečby (tab. 1) [7].

Ischemická choroba srdca

Autori van den Belt-Dusebout et al skúmali incidenciu kardiovaskulárnych ochorení v doteraz najväčšej štúdii u 2 512 vyliečených pacientov s mediánom dĺžky sledovania 18,4 rokov a porovnávali ju s incidenciou v bežnej populácii [7]. Títo autori zistili, že u pacientov ≥ 5 rokov po stanovení diagnózy existuje signifikantné zvýšenie rizika ischemickej choroby srdca (ICH) v porovnaní s bežnou populáciou [štandardizovaný index incidencie (Standardized Incidence Ratio – SIR) 1,2; 95% CI 1,0–1,3]. Dvojnásobne

Tab. 1. Zastúpenie jednotlivých diagnóz na celkovej kardiovaskulárnej morbidite u pacientov po protinádorovej liečbe nádorov testis [7].

Diagnóza	% prípadov
ICHS	
• IM	20,3
• angina pectoris	21,6
Iné ochorenia srdca	
• srdcové zlyhanie	9,5
• kardiomyopatia	1,9
• chlopňové vady	5,0
• dysrytmie	8,4
• perikarditídy	1,4
• srdcové aneurizmy	0,1
Cerebrovaskulárne ochorenia	
• NCMP	7,9
• TIA	3,5
• stenóza a. carotis	0,3
• cerebrovaskulárna aneurizma	0,1
Iné vaskulárne ochorenia	
• ochorenia periférnych ciev	11,4
• aneurizma abdominálnej aorty	2,6
• venózna trombóza	3,2
• embólia pľúcnice	2,9

vyššiu incidenciu IM dokázali u pacientov po liečbe neseminomatózneho nádoru vo veku < 45 rokov (SIR = 2,1; 95% CI 1,2–3,4) a vo veku 45–54 rokov (SIR = 1,9; 95% CI 1,2–2,7). Najvyššie riziko IM u všetkých pacientov bez ohľadu na histologický typ nádoru bolo zistené 10–19 rokov po stanovení diagnózy, neskôr dochádza k poklesu rizika v porovnaní s bežnou populáciou [7].

Riziko kardiovaskulárnych neskorých následkov je odlišné pri použití rôznych terapeutických protokolov. V minulosti používaný PVB protokol (cisplatina, vinblastín, bleomycín) zvyšuje kardiovaskulárne riziko v porovnaní s chirurgickou liečbou takmer dvojnásobne (SIR = 1,9; 95% CI 1,7–2,0) [7]. BEP protokol (bleomycín, etopozid, cisplatina), ktorý nahradil PVB protokol v polovici 80. rokov minulého storočia, súvisí podľa výsledkov štúdie len s hranične zvýšeným kardiovaskulárnym rizikom a nesignifikantným zvýšením rizika IM. Pri interpretácii tohto

výsledku treba však vziať do úvahy relatívne krátky medián sledovania pacientov liečených podľa BEP protokolu (medián 12,2 roka). Autori van den Belt-Dusebout et al zistili, že medián pre diagnostikovanie IM je 14,3 roka od stanovenia diagnózy [7]. Z týchto dôvodov je v budúcnosti potrebné vyskyt kardiovaskulárnych komplikácií po BEP terapii objasniť v štúdiách s dlhším sledovaním pacientov.

Ďalším významným prínosom pre objasnenie kardiovaskulárneho rizika bola štúdia autorov Huddart et al, ktorí zisťovali incidenciu ICHS u 992 pacientov po liečbe nádorov testis s mediánom sledovania 10,2 rokov a vekom pacientov od 23 do 78 rokov v čase diagnózy [8]. Autori dospeli k záveru, že pacienti liečení chemoterapiou a/alebo rádioterapiou majú v porovnaní s pacientmi liečenými len orchiektómiou dvoj- až trojnásobne zvýšené riziko vzniku kardiovaskulárneho ochorenia.

V menšej holandskej štúdii bola symptomatická ICHS zistená u 5 z 87 (5,7%) pacientov po chemoterapeutickej liečbe metastazujúceho nádoru testis v kompletnej remisii trvajúcej najmenej 10 rokov (medián dĺžky sledovania 14 rokov) a vekom ≤ 50 rokov, čo predstavuje v porovnaní s bežnou populáciou 7,1-krát vyššie riziko vzniku ICHS (95% CI 1,9–18,3) [9].

Pacienti liečení kombináciou chemoterapie a rádioterapie sú ohrození vyšším rizikom IM než pacienti liečení len chemoterapiou, obzvlášť po ožiarení mediastína [7,8]. Mediastinálna rádioterapia spôsobuje priame poškodenie koronárnych ciev [16]. Kardiotoxická rádioterapia na oblasť mediastína bola dokázaná u pacientov po liečbe nádorov testis [7,11], ale aj u pacientov s nádormi prsníkov a Hodgkinovým lymfómom [12–15]. V ostatných 20 rokoch sa v liečbe pacientov s nádormi testis používa už len infradiafragmatická rádioterapia, ktorá podľa niektorých autorov takisto súvisí so zvýšeným výskytom kardiovaskulárnych ochorení [8,10]. Možným

vysvetlením je zasiahnutie oblasti srdca pri ožarovaní infradiafragmatickej oblasti, dávka žiarenia na oblasť srdca je však pomerne malá. Pravdepodobnejšia je indukcia radiačnej nefropatie, ktorá môže viesť k vzniku hypertenzie ako jedného z hlavných kardiovaskulárnych rizikových faktorov [17–19]. V štúdii autorov van den Belt-Dusebout et al, ktorá má vzhľadom na väčšiu skupinu pacientov a dlhší čas sledovania vyššiu štatistickú výpovednú hodnotu, sa však zvýšené kardiovaskulárne riziko po infradiafragmatickej rádioterapii nedokázalo [7].

Patogenéza kardiotoxicity u pacientov po liečbe nádorov testis

Kardiotoxická mediastinálna iradiácia a viacerých cytostatik, predovšetkým antracyklínov, je pomerne dobre preskúmaná [20]. Príčiny neskej kardiovaskulárnej morbidity u pacientov po antineoplastickej liečbe nádorov testis nie sú dodnes uspokojivo vysvetlené. U pacientov liečených chemoterapiou prichádza do úvahy nepriamy účinok cytotoxického účinku na kardiovaskulárny systém prostredníctvom zvýšenia prevalence kardiovaskulárnych rizikových faktorov – hypertenzie, dyslipidémie, obezity a metabolického syndrómu, čo potvrdili výsledky viacerých štúdií [9,21–26]. Ďalším možným patomechanizmom je priama vaskulárna toxicita chemoterapeutík, vedúca k vzniku endoteliálnej dysfunkcie. Na zvýšení kardiovaskulárneho rizika sa môže podieľať aj poškodenie obličiek cisplatinou a rádioterapiou, hormonálne poruchy či neurotoxický účinok vinblastínu a cisplatiny, ktoré môžu poškodzovať nielen periférne nervy, ale aj autonómny nervový systém srdca.

V súčasnosti nie je dostatočne objasnená skutočnosť, či je kardiovaskulárne poškodenie výlučne dôsledkom podávanej terapie, resp. či má genetický podklad.

Genetické polymorfizmy súvisiace s výskytom kardiovaskulárnych rizi-

kových faktorov v bežnej populácii [28–31] neboli u pacientov s nádormi testis dostatočne preskúmané.

K pomerne dobre preskúmaným patogenetickým faktorom prispievajúcim ku vzniku kardiovaskulárnej morbidity u pacientov po liečbe nádorov testis patria nasledovné:

Hypertenzia

V štúdií 1 289 pacientov s mediánom sledovania 11,2 rokov bol dokázaný vyšší výskyt hypertenzie u pacientov s nádormi testis liečených rádioterapiou alebo chemoterapiou v porovnaní so zdravými mužmi, s najvyšším rizikom v skupine pacientov po chemoterapeutickej liečbe s kumulatívnou dávkou cisplatiny $> 850 \text{ mg/m}^2$ (Cis $> 850 \text{ mg/m}^2$) (OR = 2,3; 95% CI 1,5–3,7) [21]. Hypertenzní pacienti majú v porovnaní s normotenznými hrubšiu stenu ľavej komory (9,5 mm vs 8,7 mm; $p = 0,02$) [9].

Obezita

U pacientov s nádormi testis sú priemerné hodnoty indexu telesnej hmotnosti (body mass index – BMI) v čase stanovenia diagnózy ako aj niekoľko rokov po liečbe nižšie než v zdravej populácii rovnakého veku [22]. Napriek predchádzajúcim zisteniam je ročný nárast BMI po protinádorovej liečbe vyšší než v kontrolnej skupine, s excesívnym rastom u pacientov mladších ako 40 rokov v čase diagnózy, ktorí boli liečení Cis $> 850 \text{ mg/m}^2$ [21,22].

Dyslipidémia

Evidencia dyslipidémie po protinádorovej liečbe u pacientov s nádormi testis je kontroverzná. Viacerí autori skúmali výskyt hypercholesterolémie u pacientov po chemoterapeutickej liečbe s výslednou prevalenciou 27,5 až 81,0% [4,9,23,25–27,32]. V štúdií 1 135 pacientov s mediánom sledovania 11,1 rokov sa dokázalo v porovnaní so skupinou sledovanou po orchiektómii signifikantne vyššie riziko hypercholesterolémie len v skupine Cis $> 850 \text{ mg/m}^2$ [25]. Na druhej strane

iné štúdie s porovnateľným počtom pacientov nedokázali signifikantné rozdiely v hodnotách cholesterolu medzi liečebnými skupinami [8,33] alebo v porovnaní s bežnou mužskou populáciou [34].

Metabolický syndróm

Problematike metabolického syndrómu u pacientov po liečbe nádorov testis sa venovali doteraz len 2 štúdie [25,26]. Autorský kolektív Hagnes et al skúmal prevalenciu jednotlivých zložiek metabolického syndrómu v skupine 1 135 pacientov mladších ako 60 rokov a u pacientov liečených chemoterapiou zistil vyššie riziko vzniku metabolického syndrómu v porovnaní s pacientmi liečenými orchiektómiou, riziko bolo najvyššie v skupine Cis $> 850 \text{ mg/m}^2$ (OR = 2,6, 95% CI 1,1–6,0), rádioterapia riziko nezvyšovala [25]. Autori dokázali pozitívnu asociáciu metabolického syndrómu s kumulatívnou dávkou cisplatiny, bleomycínu a etopozidu. Výsledky štúdie Hagnes et al sa nezhodujú s výsledkami ďalšej štúdie, podľa ktorej sú aj pacienti liečení orchiektómiou postihnutí metabolickým syndrómom častejšie [22].

Endoteliálna dysfunkcia

Poškodenie vazodilatačnej, antitrombogénnej a antiinflamačnej funkcie endotelu zohráva kľúčovú úlohu v patogenéze predčasnej aterosklerózy. In vitro štúdie potvrdili schopnosť cisplatiny a etopozidu stimulovať endotel a viesť k jeho poškodeniu [35,36]. Cisplatina je detekovateľná v plazme ešte aj 20 rokov po skončení terapie [37]. Na základe tohto zistenia možno predpokladať, že zvýšené kardiovaskulárne riziko môže byť výsledkom kumulatívneho poškodzovania endotelu cisplatinou. Túto hypotézu podporujú výsledky štúdií, v ktorých sa sledovali markery endoteliálnej dysfunkcie (mikroalbuminúria, vysokosenzitívny C reaktívny proteín, von Willebrandov faktor, inhibitor plazminogénového aktivátora a tkanivový plazminogénový

aktivátor) a markery včasnej aterosklerózy (intimomediálny index karotickej tepny, prietokom podmienená dilatácia a. brachialis), ktoré dokazujú prítomnosť endoteliálnej dysfunkcie u pacientov dlhodobo sledovaných po cytostatickej liečbe [9,38,39].

Nefrotoxicita

Poškodenie obličiek môže mať za následok rozvoj hypertenzie. Subklinické zníženie renálnych funkcií býva prítomné > 12 rokov po ukončení liečby obsahujúcej cisplatínu alebo po rádioterapii zasahujúcej oblasť obličiek [40]. Poškodenie proximálnych obličkových tubulov môže viesť k perzistujúcej hypomagnezémii, ktorá bola opísaná u dlhodobo prežívajúcich pacientov po liečbe cisplatínou vo viacerých publikáciách [8,9,32], a jestvuje evidencia o jej súvislosti s inzulínovou rezistenciou [41].

Gonadálna dysfunkcia

Znížená hladina testosterónu súvisí s obezitou, dyslipidémiou, inzulínovou rezistenciou a metabolickým syndrómom [42–46]. Liečba testikulárneho nádoru vedie u niektorých pacientov k subklinickej až manifestnej dysfunkcii Leydigových buniek. [27,47]. Benefit substitúcie testosterónu u pacientov s hypogonadizmom je potrebné overiť v prospektívnych štúdiách.

Záver

Výrazný nárast incidencie nádorov testis spolu s neustálym zlepšovaním liečebných algoritmov vedú k zvyšovaniu počtu dlhodobo prežívajúcich pacientov. Napriek tomu, že nádory testis sa stali kurabilnými, dĺžka a kvalita života pacientov sú redukované neskorými následkami liečby. Viac rokov po liečbe sú pacienti ohrození vyšším rizikom ICHS v porovnaní s bežnou populáciou. Včasný rozpoznanie kardiovaskulárnych chorôb alebo rizikových faktorov má pre pacientov esenciálny význam. V súčasnosti ostávajú pacienti po liečbe 5–10 rokov v dispenzárnej starostlivosti onkológa. Európske

ska urologická spoločnosť odporúča v kontexte monitorovania neskorých následkov liečby germinatívnych nádorov testis aktívne sledovanie kardiovaskulárnych ochorení a metabolického syndrómu [48]. Spôsob a frekvencia monitorovania kardiovaskulárnych rizikových faktorov a ochorení v populácii pacientov s ukončenou liečbou testikulárneho nádoru nie sú v súčasnosti bližšie špecifikované. Pacienti by mali byť opakovane povzbudzovaní k ukončeniu abúzu nikotínu [48]. Neskoré kardiovaskulárne následky sa objavujú vo väčšine prípadov až s odstupom ≥ 10 rokov po ukončení liečby, kedy pacienti už často nie sú pravidelne sledovaní onkológmi. Významnú úlohu v prevencii a včasnej liečbe kardiovaskulárnych ochorení teda preberajú všeobecní lekári a iní špecialisti. Zlepšenie informovanosti pacientov a lekárov o možných neskorých následkoch liečby a kvalitná lekárska starostlivosť môžu pomôcť zvýšiť kvalitu a dĺžku života pacientov po absolvovaní liečby nádoru testis.

PodĎakovanie

Za odborné usmernenia vyjadrujeme poďakovanie MUDr. Michalovi Megovi, Ph.D., z Národného onkologického ústavu v Bratislave. Práca bola čiastočne podporená grantom Ministerstva zdravotníctva SR 2007/42-UK-18.

Literatúra

- Ondruš D, Ondrušová M. Nádory testis – diagnostika a liečba. *Onkológia* 2008; 3: 170–174.
- Safaei Diba C, Pleško I. Cancer incidence in the Slovak Republic 2004. National Cancer Registry of the Slovak Republic. Bratislava: National Health Information Center 2008.
- Ondrusova M, Ondrus D, Dusek L et al. Damage of hormonal function and bone metabolism in long-term survivors of testicular cancer. *Neoplasma* 2009; 56: 473–479.
- Strumberg D, Brügghe S, Korn MW et al. Evaluation of long-term toxicity in patients after cisplatin-based chemotherapy for non-seminomatous testicular cancer. *Ann Oncol* 2002; 13: 229–236.
- Kollmannsberger C, Kuzczyk M, Mayer F et al. Late toxicity following curative treatment of testicular cancer. *Semin Surg Oncol* 1999; 17: 275–281.
- Fosså SD, Aass N, Harvei S et al. Increased mortality rates in young and middle-aged patients with malignant germ cell tumours. *Br J Cancer* 2004; 90: 607–612.
- van den Belt-Dusebout AW, Nuver J, de Wit R et al. Long-term risk of cardiovascular disease in 5-year survivors of testicular cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 467–475.
- Huddart RA, Norman A, Shahidi M et al. Cardiovascular disease as a long-term complication of treatment for testicular cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1513–1523.
- Meinardi MT, Gietema JA, van der Graaf WT et al. Cardiovascular morbidity in long-term survivors of metastatic testicular cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1725–1732.
- Zagars GK, Ballo MT, Lee AK et al. Mortality after cure of testicular seminoma. *J Clin Oncol* 2004; 22: 640–647.
- Lederman GS, Sheldon TA, Chaffey JT et al. Cardiac disease after mediastinal irradiation for seminoma. *Cancer* 1987; 60: 772–776.
- Cuzick J, Stewart H, Rutqvist L et al. Cause-specific mortality in long-term survivors of breast cancer who participated in trials of radiotherapy. *J Clin Oncol* 1994; 12: 447–453.
- Rutqvist LE, Lax I, Fornander T et al. Cardiovascular mortality in a randomized trial of adjuvant radiation therapy versus surgery alone in primary breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 22: 887–896.
- Boivin JF, Hutchison GB, Lubin JH et al. Coronary artery disease mortality in patients treated for Hodgkin's disease. *Cancer* 1992; 69: 1241–1247.
- Glanzmann C, Kaufmann P, Jenni R et al. Cardiac risk after mediastinal irradiation for Hodgkin's disease. *Radiother Oncol* 1998; 46: 51–62.
- Corn BW, Trock BJ, Goodman RL. Irradiation-related ischemic heart disease. *J Clin Oncol* 1990; 8: 741–750.
- Cassady JR. Clinical radiation nephropathy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31: 1249–1256.
- Kim TH, Somerville PJ, Freeman CR. Unilateral radiation nephropathy: the long-term significance. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1984; 10: 2053–2059.
- Dewit L, Anninga JK, Hoefnagel CA et al. Radiation injury in the human kidney: a prospective analysis using specific scintigraphic and biochemical endpoints. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 19: 977–983.
- Urbanová D, Mladosievičová B. Kardiotoxicitá antracyklínovej liečby vo svetle nových biochemických diagnostických možností. *Vnitř Lék* 2007; 53: 669–677.
- Sagstuen H, Aass N, Fosså SD et al. Blood pressure and body mass index in long-term survivors of testicular cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4980–4990.
- Nord C, Fosså SD, Egeiland T. Excessive annual BMI increase after chemotherapy among young survivors of testicular cancer. *Br J Cancer* 2003; 88: 36–41.
- Raghavan D, Cox K, Childs A et al. Hypercholesterolemia after chemotherapy for testis cancer. *J Clin Oncol* 1992; 10: 1386–1389.
- Petersen PM, Hansen SW. The course of long-term toxicity in patients treated with cisplatin-based chemotherapy for non-seminomatous germ-cell cancer. *Ann Oncol* 1999; 10: 1475–1483.
- Haugnes HS, Aass N, Fosså SD et al. Components of the metabolic syndrome in long-term survivors of testicular cancer. *Ann Oncol* 2007; 18: 241–248.
- Nuver J, Smit AJ, Wolffenbuttel BH et al. The metabolic syndrome and disturbances in hormone levels in long-term survivors of disseminated testicular cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3718–3725.
- Oh JH, Baum DD, Pham S et al. Long-term complications of platinum-based chemotherapy in testicular cancer survivors. *Med Oncol* 2007; 24: 175–181.
- Levy D, Ehret GB, Rice K et al. Genome-wide association study of blood pressure and hypertension. *Nat Genet* 2009. Epub ahead of print.
- Lindgren CM, Heid IM, Randall JC et al. Genome-wide association scan meta-analysis identifies three loci influencing adiposity and fat distribution. *PLoS Genet* 2009; 5: e1000508.
- Kolz M, Johnson T, Sanna S et al. Meta-analysis of 28,141 individuals identifies common variants within five new loci that influence uric acid concentrations. *PLoS Genet* 2009; 5: e1000504.
- Wallace C, Newhouse SJ, Braund P et al. Genome-wide association study identifies genes for biomarkers of cardiovascular disease: serum urate and dyslipidemia. *Am J Hum Genet* 2008; 82: 139–149.
- Boyer M, Raghavan D, Harris PJ et al. Lack of late toxicity in patients treated with cisplatin-containing combination chemotherapy for metastatic testicular cancer. *J Clin Oncol* 1990; 8: 21–26.
- Fenton DW, Verma S, Venner P et al. The lack of long-term effect of Cisplatin based combination chemotherapy on serum cholesterol for treatment of testicular cancer. *J Urol* 2002; 168: 1971–1974.
- Ellis PA, Fitzharris BM, George PM et al. Fasting plasma lipid measurements following cisplatin chemotherapy in patients with germ cell tumors. *J Clin Oncol* 1992; 10: 1609–1614.
- Shi Y, Inoue S, Shinozaki R et al. Release of cytokines from human umbilical

vein endothelial cells treated with platinum compounds in vitro. *Jpn J Cancer Res* 1998; 89: 757-767.

36. Nuver J, De Haas EC, Van Zweeden M et al. Vascular damage in testicular cancer patients: a study on endothelial activation by bleomycin and cisplatin in vitro. *Oncol Rep* 2010; 23: 247-253.

37. Gietema JA, Meinardi MT, Messerschmidt J et al. Circulating plasma platinum more than 10 years after cisplatin treatment for testicular cancer. *Lancet* 2000; 355: 1075-1076.

38. Nuver J, Smit AJ, Sleijfer DT et al. Microalbuminuria, decreased fibrinolysis, and inflammation as early signs of atherosclerosis in long-term survivors of disseminated testicular cancer. *Eur J Cancer* 2004; 40: 701-706.

39. Vaughn DJ, Palmer SC, Carver JR et al. Cardiovascular risk in long-term survivors of testicular cancer. *Cancer* 2008; 112: 1949-1953.

40. Fosså SD, Aass N, Winderen M et al. Long-term renal function after treatment

for malignant germ-cell tumours. *Ann Oncol* 2002; 13: 222-228.

41. Barbagallo M, Dominguez LJ, Galioto A et al. Role of magnesium in insulin action, diabetes and cardio-metabolic syndrome X. *Mol Aspects Med* 2003; 24: 39-52.

42. Phillips GB, Jing T, Heymsfield SB. Relationships in men of sex hormones, insulin, adiposity, and risk factors for myocardial infarction. *Metabolism* 2003; 6: 784-790.

43. van den Beld AW, Bots ML, Janssen JA et al. Endogenous hormones and carotid atherosclerosis in elderly men. *Am J Epidemiol* 2003; 1: 25-31.

44. Yang XC, Jing TY, Resnick LM et al. Relation of hemostatic risk factors to other risk factors for coronary heart disease and to sex hormones in men. *Arterioscler Thromb* 1993; 4: 467-471.

45. Haffner SM, Valdez RA, Mykkanen L et al. Decreased testosterone and dehydroepiandrosterone sulfate concentrations are associated with increased insulin and glu-

cose concentrations in nondiabetic men. *Metabolism* 1994; 5: 599-603.

46. Simon D, Preziosi P, Barrett-Connor E et al. Interrelation between plasma testosterone and plasma insulin in healthy adult men: the Telecom Study. *Diabetologia* 1992; 2: 173-177.

47. Nord C, Bjørø T, Ellingsen D et al. Gonadal hormones in long-term survivors 10 years after treatment for unilateral testicular cancer. *Eur Urol* 2003; 44: 322-328.

48. Krege S, Beyer J, Souchon R et al. European consensus conference on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the second meeting of the European Germ Cell Cancer Consensus Group (EGCCCG): part II. *Eur Urol* 2008; 53: 497-513.

doc. MUDr. Beata Mladosičevičová, CSc.

www.fmed.uniba.sk

e-mail: beata.mladosičevicova@fmed.uniba.sk

Doručeno do redakce: 10. 2. 2010

Přijato po recenzi: 15. 4. 2010

KOMPLEXNÍ ŘEŠENÍ PRO VAŠI ORDINACI

BTL-08 EKG holter

- ◇ 3,7 nebo 12-ti kanálový EKG náběh
- ◇ 1-7 denní doba náběru



BTL-08 ABPM II

- ◇ 24-51 hodinový monitor TK
- ◇ Normy BHS a AAMI



BTL-08 MT

- ◇ Dvanáctikanálové EKG
- ◇ Barevný dotykový displej



BTL-08 ERGO II

- ◇ Dvanáctisvodový ergometrický systém
- ◇ Kontinuální uložení vyšetření FULLDISCLOSURE)
- ◇ Podrobná analýza záznamu



Vyžádejte si podrobné informace a návštěvu produktového specialisty!

BTL-08 LC

- ◇ Dvanáctikanálové EKG
- ◇ Barevný dotykový displej



BTL zdravotnická technika, a.s., Šantrochova 16, 162 00 Praha 6
TEL 270 002 411 | FAX 235 361 392 | GSM 777 920 272-5
E-MAIL obchod@btl.cz | www.btl.cz

