

# Μεταβολικό σύνδρομο μετά χημειοθεραπεία

Αναστάσιος Μόρτογλου, Ενδοκρινολόγος  
Διευθυντής τομέα Ενδοκρινολογίας, Διαβήτη και  
Μεταβολισμού Ιατρικού Αθηνών

**41ο Πανελλήνιο Συνέδριο  
Ενδοκρινολογίας και Μεταβολισμού**

Πόρτο Χέλι 16 Μαΐου 2014

**18 εκατομμύρια άτομα το 2022 μόνο στις ΗΠΑ**



100%

Επιβίωση από  
κακοήθεις νόσους

Επιβιώσαντες

### Μεταβολικό σύνδρομο

- Hypertension
- Dyslipidaemia
- Central obesity
- Insulin resistance



Στεφανιαία νόσος

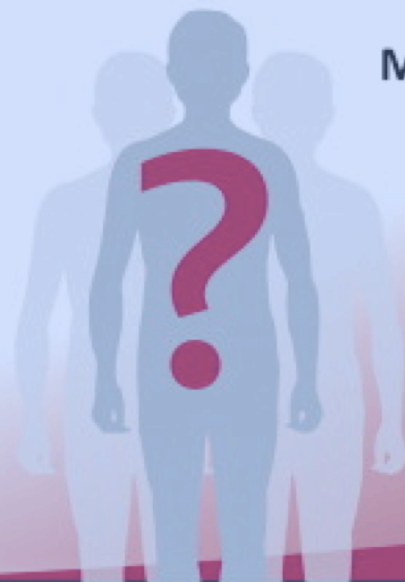
0%

Περιβαλλοντικοί παράγοντες

Γενετικοί παράγοντες

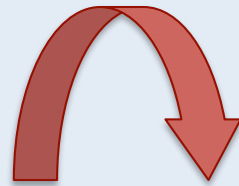
Θεραπεία

Χρόνος, έτη



# Νεοπλασίες και MetS

Μεταβολικό σύνδρομο



Καρδιο-αγγειακή νοσηρότητα

Σαρκοπενική  
παχυσαρκία

# Αντι-νεοπλασματικές Θεραπείες και MetS

- Εγχείρηση
- Χημειοθεραπείες
- Ακτινοθεραπείες
- Ορμονικές παρεμβάσεις και θεραπείες
- Τροποποιητές της ενδοκυττάριας μεταφοράς του ερεθίσματος (αναστολείς τυροσινικής κινάσης, αναστολείς αγγειογένεσης, αναστολείς mTOR)

# Συχνότητα MetS σε ενήλικες που επιβιώσαν από κακοήθη νοσήματα. Μέτα-ανάλυση

9 διασταυρούμενες μελέτες, 1762 με ιστορικό νεοπλασίας, 5001 ομάδα ελέγχου

- Συνολικά: OR= 1.84; 95% CI= 1.14 - 2.97 (αυξημένη συχνότητα σε όλες τις μελέτες)

Συχνότητα MetS ανάλογα με το είδος της νεοπλασίας

- Αυξημένη συχνότητα σε αιματολογικές νεοπλασίες (Οξείες και χρόνιες λευχαιμίες, λεμφώματα): OR=1.94, 95% CI=1.06-3.55
- ΜΗ στατιστικά σημαντική συσχέτιση σε μη-αιματολογικές νεοπλασίες

# Μεταβολικό σύνδρομο σε επιβιώσαντες από συμπαγείς όγκους

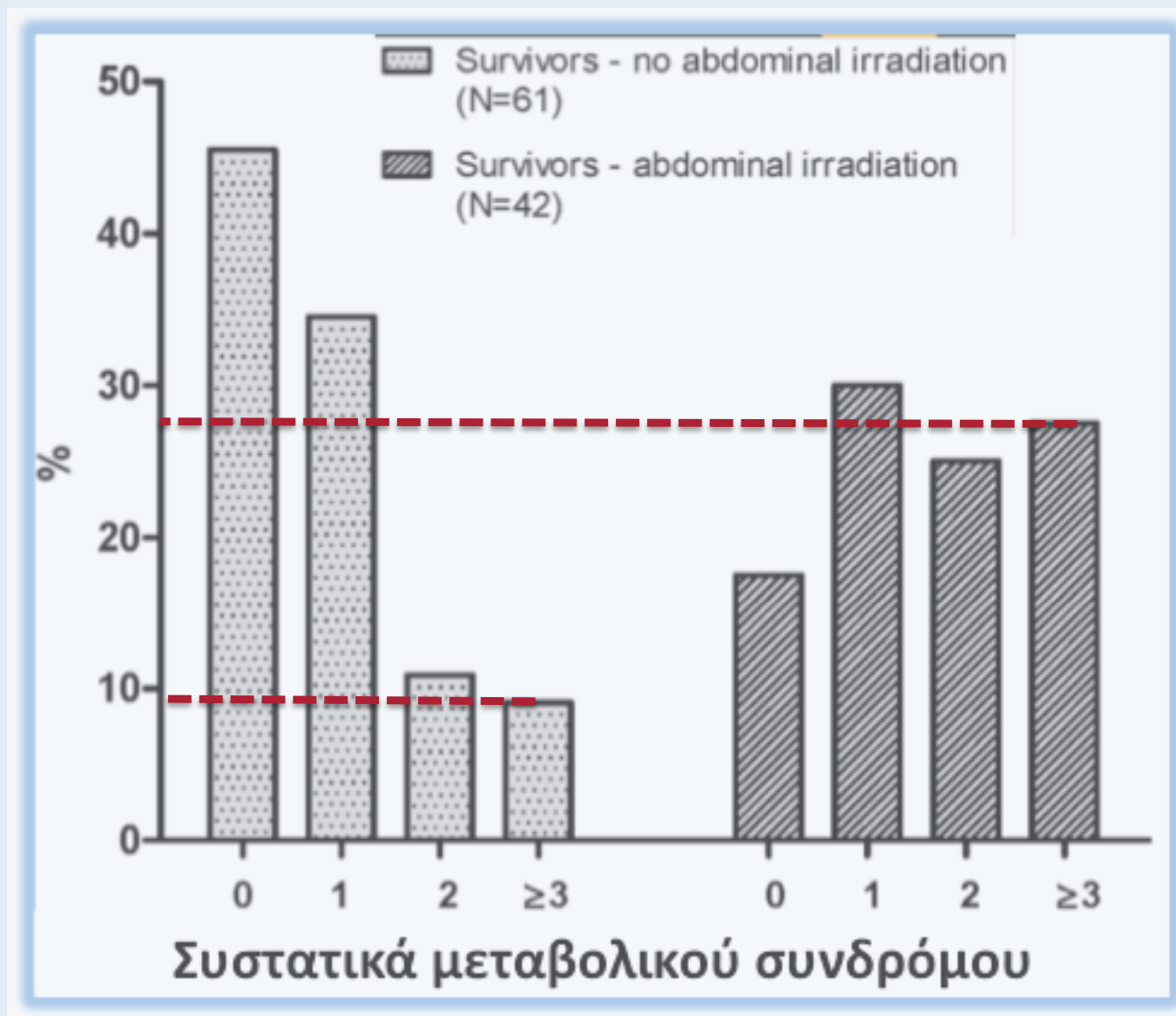
*Asian Pacific Journal of Cancer Prevention, Vol 14, 2013*

	OR (95% CI)
Υγιείς (N= 10671)	1
τ. Καρκινοπαθείς συνολικά (N= 335)	0.80 (0.56–1.14) NS
Γαστρικός καρκίνος	<b>0.42 (0.20–0.86)*</b>
Καρκίνος παχέος εντέρου	1.60 (0.57–4.54)
Καρκίνος Μαστού	<b>1.40 (0.62–3.18)*</b>
Καρκίνος τραχήλου Μήτρας	0.75 (0.33–1.71)
Άλλες νεοπλασίες	0.67 (0.37–1.22)



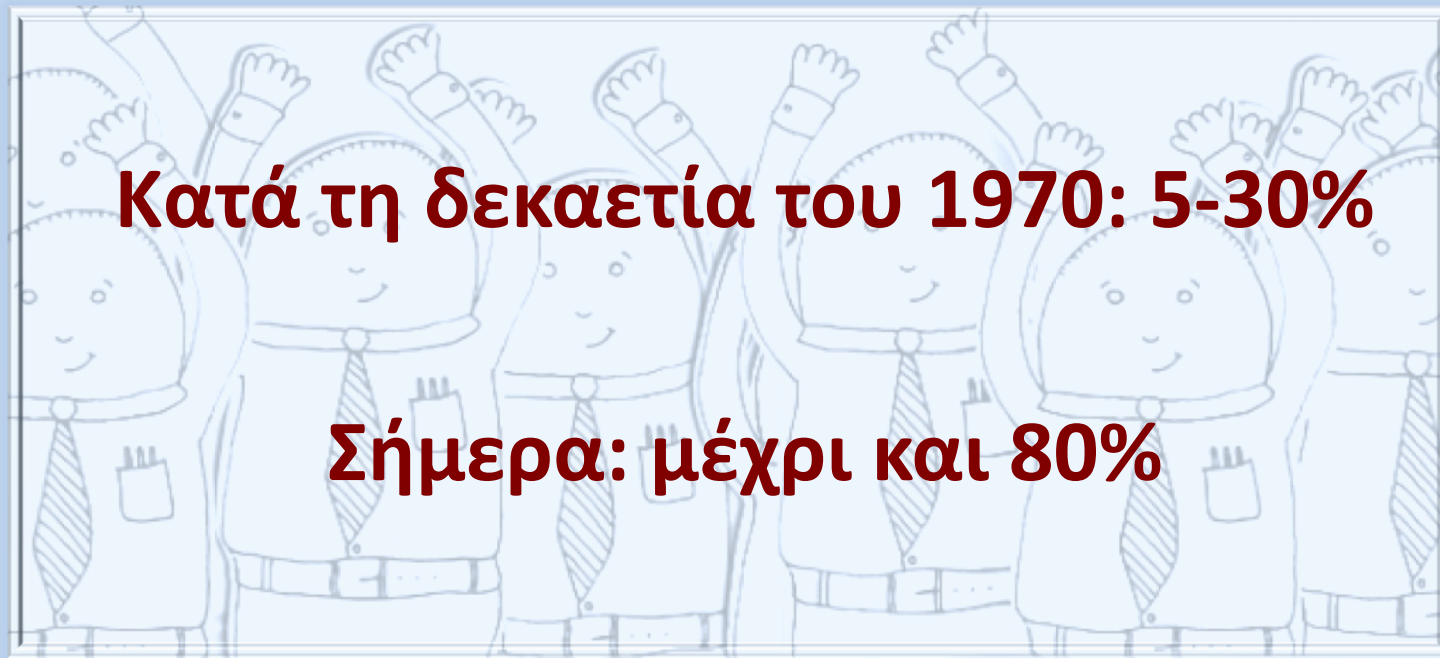
# Abdominal Radiotherapy: A Major Determinant of Metabolic Syndrome in Nephroblastoma and Neuroblastoma Survivors.

*PLoS ONE 7(12): e52237. doi:10.1371/journal.pone.0052237*





## Ιαθέντες από νεοπλασίες κατά την παιδική ηλικία



**Κατά τη δεκαετία του 1970: 5-30%**

**Σήμερα: μέχρι και 80%**

Θνησιμότητα από καρδιο-αγγειακά νοσήματα όσων επιβίωσαν από κακοήθεια κατά την παιδική ηλικία:  
**standardized mortality ratio 9.7**

# Βιβλιογραφικές αναφορές συχνότητας MetS σε επιβιώσαντες από κακοήθεια κατά την παιδική ηλικία

Reference	N	Diagnoses	Median age in yrs (range)	Median follow-up in yrs (range)	Definition	Prevalence MetS	Subgroups	P-value
Trimis	80	ALL	13.9 (5.2 – 24.1)	6.3 (1.1 – 12.2)	WHO <sup>a</sup>   NCEP <sup>a</sup>	11%	C: 5%; C+I: 22%	<0.05
Gurney	75	ALL	30 <sup>b</sup>	25 <sup>b</sup>	NCEP	16.6%	C: 8%; C+I: 18%	<0.05
Hoffman	32	Sarcoma	37.2 (17.5 – 55.4)	17.3 (2.9 – 32.6)	NCEP	33%	<40 years old	<0.05
Taskinen	31	Treated with SCT	15 (7 – 34)	6 (1 – 20)	WHO <sup>a</sup>	39%	-	n.a.
Van Waas	466	All kinds <sup>d</sup>	27.6 (18.2 – 59.1)	19.3 (5.6 – 48.5)	NCEP <sup>a</sup> (33)	12.6%	-	n.a.

ALL = Acute Lymphoblastic Leukemia; NCEP = National Cholesterol Education Program. SCT = Stem Cell Transplantation; C = Patients treated with chemotherapy only; C+I = Patients treated with chemotherapy and radiotherapy. MetS = metabolic syndrome. ALL Kinds: acute myeloid leukemia, Non-Hodgkin lymphoma, Hodgkin lymphoma, Malignant Mesenchymal tumor, Bone tumours, Wilms' tumour, Neuroblastoma, Langerhans Cell Histiocytosis, Germcell tumour and 16 others.

## Βιβλιογραφία

J Pediatr Hematol Oncol 2007;29:309-14.  
 Pediatr Blood Cancer 2008;50:341-6.  
 J Pediatr Hematol Oncol 2007;29:529-34.  
 Ann Oncol 2010;21:1121-6.

# Επιμέρους παράγοντες μεταβολικού συνδρόμου σε επιβιώσαντες από κακοήθεια κατά την παιδική ηλικία

Παράγοντας	Συχνότητα
Υπερινσουλιναιμία	11 - 19%
IGT (Διαβήτης)	9 – 26% (2-17%)
ΔΜΣ >25	16 – 55%
ΔΜΣ >30	4 – 36%
Αύξηση Περ. Μέσης	35 – 45%
Υπέρταση	12 – 28%
Αύξηση τριγλυκεριδίων	6 – 29%
Μείωση HDL	26 – 47%

*Διάμεση ηλικία 13 έως 29 έτη*

# Συχνότητα MetS μετά θεραπεία για κακοήθη νοσήματα κατά την παιδική ηλικία

532 άτομα. 240 Θήλεα, 292 άρρενα  
Ηλικία κατά την αρχική διάγνωση: 5.7 (0.0-17.8)  
Ετη παρακολούθησης: 18.2 (5.0 – 48.8)

	MetS %	Διαβήτης	Κοιλιακή παχυσαρκία
Ακτινοβολία κρανίου	<b>23.3%</b>	0.2%	<b>25.0%</b>
Ακτινοβολία κοιλίας	<b>23.4%</b>	<b>6.1%</b>	9.6%
Χημειοθεραπεία	10%	0.3%	10.5%

**Καμμία συσχέτιση με πολυμορφισμούς που συνδέονται με τα συστατικά του MetS**

*The metabolic syndrome in adult survivors of childhood cancer, a review.  
J Pediatr Hematol Oncol 2010;32:171-9.*

---

**Συχνότητα MetS μετά ολόσωμη ακτινοβολία: 18.6%**  
*Blood April 28, 2011 vol. 117 no. 17 4442-4448*

# Αιτιολογία MetS σε ενήλικες με κακοήθεια κατά την παιδική ηλικία

- **Ανεπάρκεια HGH (35% έως 91%)** *Cancer 2006;107:1303-12*
- **Αντοχή στη δράση της λεπτίνης από υποθαλαμική δυσλειτουργία**
- **Δυσλειτουργία του Θυρεοειδούς (8% μετά χημειοθεραπεία, 30-50% μετά ακτινοθεραπεία)** *J Clin Endocrinol Metab 2000;85:3227-32*
- **Γοναδική δυσλειτουργία** *J Cancer Surviv 2007;1:261-74*
- **Μείωση σωματικής δραστηριότητας** *N Engl J Med 2006;355:1572-82*
- **Μικρή μείωση ενεργειακού μεταβολισμού** (*Pediatr Res 1998;44:557-62*)

# Ορμονικοί χειρισμοί: Ca προστάτου

Οι συνήθεις θεραπείες της νόσου είναι:

- Εγχείρηση
- Ακτινοβολία, εξωτερική ή εσωτερική
- Ορμονικοί χειρισμοί (LHRH ανάλογα, αντιανδρογόνα) που έχουν ως αποτέλεσμα το φαρμακευτικό ευνουχισμό.

# Αποτελέσματα της αντι-ανδρογονικής θεραπείας στο μεταβολικό σύνδρομο και στην καρδιο-αγγειακή θνησιμότητα

- Τριπλάσιος κίνδυνος στεφανιαίας νόσου, εμφράγματος και αιφνιδίου θανάτου (*J Clin Oncol 24:4448-4456, 2006 - J Natl Cancer Inst 99:1516-1524, 2007*)
- Αύξηση ενδοκοιλιακού λίπους και αύξηση των τριγλυκεριδίων
- Αύξηση ολικής και LDL-C (*J Androl 30:477-494, 2009*)
- Μείωση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη και αύξηση της συχνότητας διαβήτη, ανεξάρτητα από το ΔΜΣ και την ηλικία (*Cancer 106:581-588, 2006 - Urology 70:1104-1108, 2007*)



# Ca μαστού και MetS

## Ιδιαιτερότητες που ευνοούν την εμφάνιση MetS

- Αύξηση βάρους
- Μείωση σωματικής δραστηριότητας
- Πρώιμη στέρηση στεροειδικών ορμονών (στις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες)
- Μείωση RMR (*Nutrition Journal 2013, 12:99*)

# Ca μαστού και MetS

104 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με ιστορικό Ca μαστού, και ομάδα ελέγχου 208 υγιείς μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες.

## Συχνότητα MetS

Post Ca: 50.0%	} P < 0.05
Υγιείς: 37.5%	

## Συχνότητα παχυσαρκίας

Post Ca: 46.2%	} P < 0.05
Υγιείς: 32.7%	

# Καρδιο-αγγειακή θνησιμότητα σε γυναίκες που ακτινοβολήθηκαν για Ca μαστού

US Surveillance Epidemiology and End Results

308 861 πάσχουσες, έλαβαν ακτινοθεραπεία 115 165

Ετος ακτινοθεραπείας	Θνησιμότης μετά <10 έτη	Θνησιμότης μετά 10-14 έτη	Θνησιμότης μετά >14 έτη
1973-1982	1.20 (95% CI 1.04-1.38)	1.42 (95% CI 1.11-1.82)	1.58 (95% CI 1.29-1.95)
1983-1992	1.04 (95% CI 0.91-1.18)	1.27 (95% CI 0.9—1.63)	

# Ορμονικοί χειρισμοί: Ca Μαστού

- **Αμφοτερόπλευρη ωθηκεκτομή**: 2.5 φορές μεγαλύτερη η συχνότητα MetS σε σχέση με τις γυναίκες που δεν χειρουρήθηκαν (*Eur J Cancer* 45:82-89, 2009)
- **Ταμοξιφαίνη**:
  - Μείωση της συχνότητας καρδιο-αγγειακής νοσηρότητας, βελτίωση του λιπιδαιμικού προφίλ και του MetS (*J Clin Endocrinol Metab* 81:4453-4457, 1996)
  - Αύξηση ενδοκοιλιακού λίπους και αυξημένη συχνότητα NAFLD (*Int J Obes Relat Metab Disord* 25:296-298, 2001)
- **Αναστολείς αρωματάσης**: Αύξηση της συχνότητας καρδιο-αγγειακών συμβαμάτων σε σχέση με την ταμοξιφαίνη (*Cancer* 112:260-267, 2008)

# Ca Ορχεων και MetS

**Ιδιαιτερότητα: ηλικία εμφάνισης της νόσου τα 20-30 έτη, 5ετής επιβίωση 95%**

- **Γοναδική δυσλειτουργία και αύξηση της συχνότητας MetS μετά χημειοθεραπεία και ακτινοβολία μεσοθωρακίου (*J Clin Oncol 23:3718-3725, 2005*)**
- **8/87 εμφάνισαν καρδιο-αγγειακή νόσο σε ηλικία 30-42 ετών (*J Clin Oncol 18:1725-1732, 2000*)**
- **Αυξημένη συχνότητα στεφανιαίας νόσου ότα η αρχική θεραπεία ήταν PVB (cisplatin, vinblastine, bleomycin) (*J Cancer Surviv 2:128-137, 2008*)**
- **Χημειοθεραπεία με βάση τη cisplatin αυξάνει την συχνότητα εμφάνισης υπέρτασης, δυσλιπιδαιμίας και παχυσαρκίας, σε σχέση με το γενικό πληθυσμό ή σε σχέση με αυτούς που υποβλήθηκαν μόνο σε ορχεκτομή (*J Clin Oncol 23:4980-4990, 2005- Br J Cancer 88:36-41, 2003*)**

# Οξεία επίδραση της χημειοθεραπείας στο Μεταβολικό σύνδρομο

3 μήνες μετά χημειοθεραπεία (cisplatinum) σε πάσχοντες από  
Ca όρχεος

- Αύξηση περιτοναϊκού λίπους
- Αύξηση ΔΜΣ
- Αύξηση υποδόριου λίπους κοιλίας
- Αύξηση Ολικής και LDL-C
- Αύξηση ινσουλίνης

9 μήνες από το τέλος της χημειοθεραπείας οι βιοχημικοί  
δείκτες επανήλθαν στα αρχικά επίπεδα

# Σύγχρονες αντι-νεοπλασματικές θεραπείες

## Αναστολείς mTOR

Temsirolimus, Everolimus : Υπεργλυκαιμία, υπερτριγλυκεριδαίμια, υπερχοληστερολαιμία (*Lancet 372:449-456, 2008*)

## Αναστολείς Τυροσινικής κινάσης

Imatinib, Sunitinib: Υπέρταση, Υποθυρεοειδισμός (*Curr Opin Support Palliat Care 3:170-179, 2009*)

## Αναστολείς Αγγειογένεσης

Bevacizumab (Avastin): Υπέρταση (*J Clin Oncol 21:60-65, 2003*)



## ....η κότα και το αβγό

**Οι πάσχοντες από MetS έχουν αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης νεοπλασιών** (*The metabolic syndrome: A high-risk state for cancer?, Ann J Pathol 169: 1505-152, 2006*)

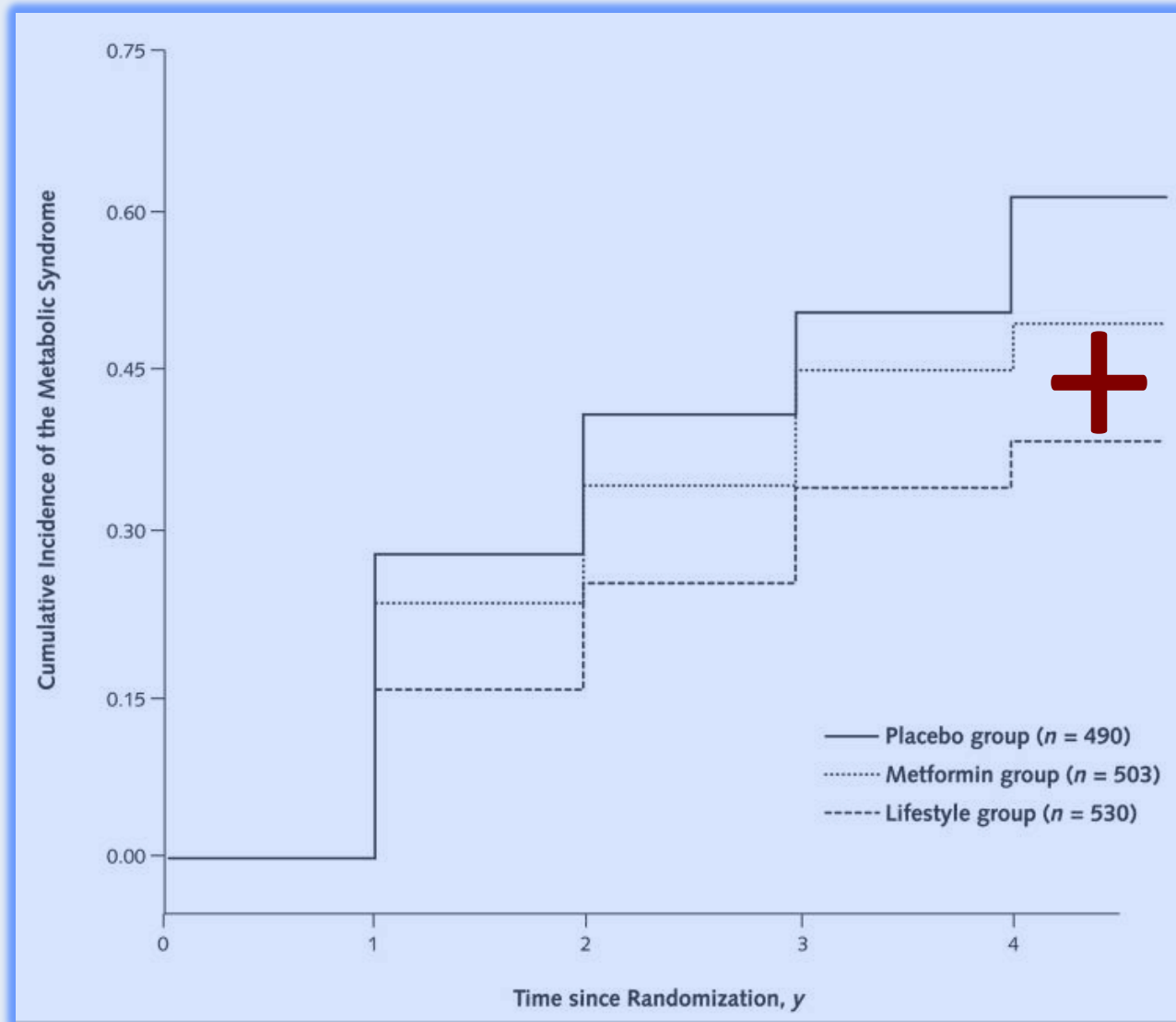


**Οι θεραπευθέντες καρκινοπαθείς, χρόνια μετά το τέλος της θεραπείας, εμφανίζουν συχνά MetS**

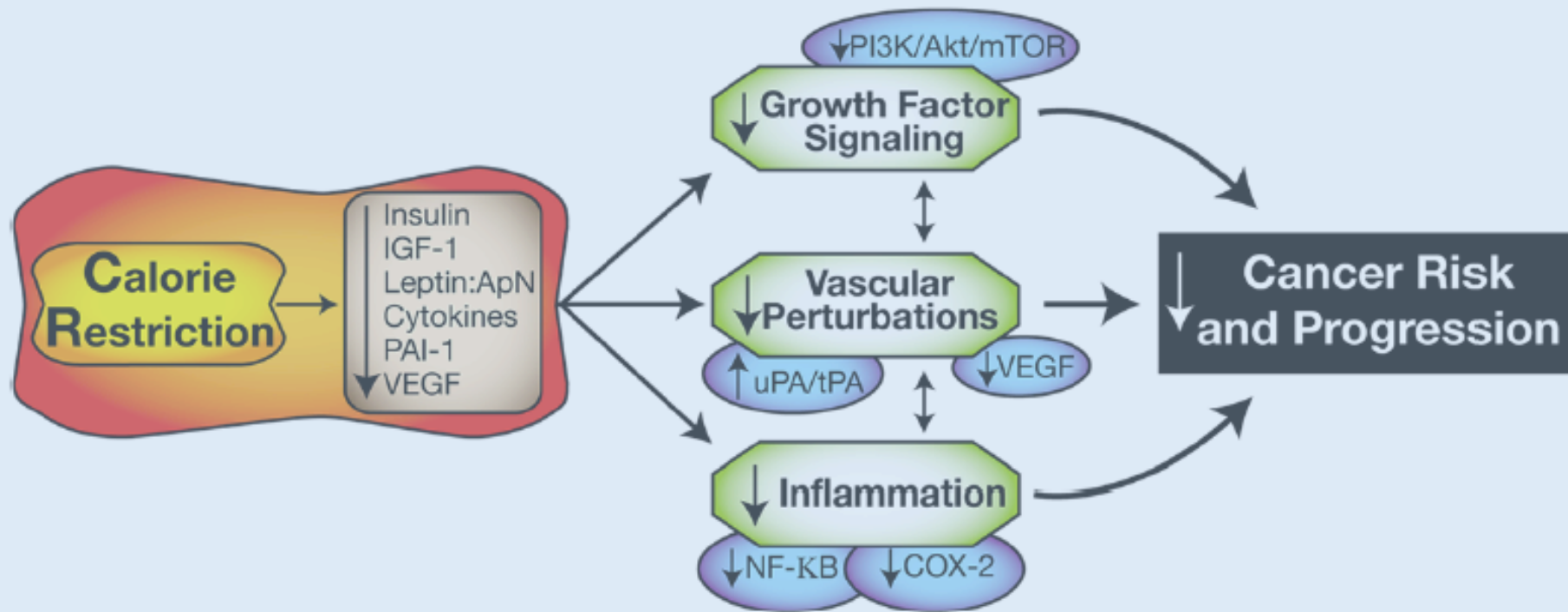
# Πρόληψη-Θεραπεία

- Ευαισθητοποίηση των ογκολόγων για το ενδεχόμενο MetS και καρδιο-αγγειακής θνησιμότητας, ανάλογα με το είδος της θεραπείας
- Διαλείπουσα αντι-ανδρογονική θεραπεία  
(*BJU Int. 2014 Jan 17. doi: 10.1111/bju.12626*)
- Ασκήση, καθημερινή σωματική δραστηριότητα
- Μετφορμίνη

# The Effect of Metformin and Intensive Lifestyle Intervention on the Metabolic Syndrome: The Diabetes Prevention Program Randomized Trial (*Ann Intern Med.* Apr 19, 2005; 142(8): 611–619)



# Η μείωση της ενεργειακής πρόσληψης μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης ή/και εξέλιξης νεοπλασιών



# Συμπεράσματα

Υπάρχει αύξηση της συχνότητας MetS σε  
θεραπευθέντες από κακοήθη νοσήματα

Η δυσμενής επίδραση των αντι-νεοπλασματικών  
θεραπειών εξαρτάται από το είδος της θεραπείας

✓✓✓ Ακτινοβολία

✓✓ Ορμονικές παρεμβάσεις και επιπτώσεις

✓ Χημειοθεραπεία, κυρίως η πλατίνα

✗ Εγχείρηση