

Sekundarni maligni tumor debelega črevesja po zdravljenju raka v otroštvu

Lorna Zadavec Zaletel, Miroslav Vujasinović, Marko Boc, Berta Jereb

Povzetek

Tveganje za nastanek sekundarnega raka debelega črevesja je pri bolnikih, ki so se zdravili zaradi raka v otroštvu, večje od tistega v splošni populaciji in strmo narašča s časom opazovanja ter s povečano dozo obsevanja v predelu trebuha. Pri bolniku, ki je bil v starosti 12 let uspešno zdravljen zaradi Hodgkinove bolezni s kemoterapijo in obsevanjem prizadetih regij, vključno paraaortnih bezgavk, je bila 27 let po zdravljenju ugotovljena mikrocitna hipohromna anemija. Sum, da gre za gastrointestinalno krvavitev z enkratno preiskavo blata, ni bil potrjen. Pol leta kasneje je bil ugotovljen metastatski adenokarcinom debelega črevesja. Zdravljen je bil operativno, s sistemskim zdravljenjem in paliativnim obsevanjem spinalnih ter možganskih metastaz. Leto in pol po začetku zdravljenja sekundarnega tumorja je bolnik v starosti 40 let umrl. Pri bolnikih, zdravljenih zaradi raka v otroštvu, so pozne posledice številne. Sekundarni maligni tumorji so drugi najpogostejši vzrok smrti, takoj za recidivom bolezni. Zato je zelo pomembno, da jih pravočasno odkrijemo in ustrezno zdravimo. Od leta 2014 je za bolnike, ki so prejeli 30 Gy ali več na predel trebuha, v mednarodnih smernicah priporočeno spremljanje s kolonoskopijo. Enkratna preiskava blata na kri in UZ trebuha nista zanesljivi metodi za odkrivanje raka debelega črevesja.

Uvod

Tveganje za sekundarne tumorje (ST) pri preživelih po zdravljenju raka v otroštvu je šestkrat višje v primerjavi s splošnim prebivalstvom. Sekundarni maligni tumorji so drugi najpogostejši vzrok smrti (takoj za recidivom bolezni).^{1,2} Tveganje za pojav ST narašča tudi po 30 letih od zdravljenja primarnega tumorja.³ Vzroki so številni in med seboj povezani. Pogostnost in tip ST sta povezana z diagnozo ter zdravljenjem primarnega raka in z genetiko. Ugotovljena je povezanost ST z zdravljenjem primarnega malignoma. Nastanek mielodisplastičnega sindroma in akutne mieloične levkemije je predvsem posledica zdravljenja s kemoterapijo, solidni maligni tumorji pa so v večji meri posledica obsevanja.⁴ Tveganje za razvoj ST gastrointestinalnega trakta pri bolnikih, ki so se zdravili zaradi raka v otroštvu, je 4,6-krat večje kot v splošni populaciji.⁵ Pri preživelih po zdravljenju Hodgkinove bolezni (HB) v otroštvu je to tveganje povečano za 36,4-krat.⁴ Med sekundarnimi malignimi tumorji črevesja je najpogostejši (42 %) rak debelega črevesa.⁶ Pogostnost ST debelega črevesa strmo narašča s časom opazovanja in s povečano dozo obsevanja (porast za 70 % za vsakih 10 Gy) ter povečanim volumnom obsevanja. Prav tako tveganje poveča kemoterapija z alkilirajočimi agensi (8,8-krat).^{5,7}

Prikaz primera

Spomladi leta 1982 je fant, star 12 let, zbolel s povišano telesno temperaturo, hujšanjem, srbenjem kože in poveča-

nimi bezgavkami levo supraklavikularno. V Splošni bolnišnici Slovenj Gradec (SB SG) so opravili biopsijo bezgavk in ugotovili Hodgkinov limfom, histološko mešano celični tip. Otrok je bil napoten na Pediatrično kliniko UKC Ljubljana, kjer so dodatni pregledi pokazali povečane bezgavke v mediastinumu in paraaortalno. Uvedena je bila kemoterapija po shemi LOPP (klorambucil, vinkristin, prokarbazin, pronison). Po treh ciklikih kemoterapije bezgavke levo supraklavikularno niso bile več tipne, sedimentacija je padla s 54 na 20. Deček je nadaljeval zdravljenje z obsevanjem. V obdobju od 27. julija do 28. avgusta 1982 je na predel vratu, mediastinuma, paraaortnih bezgavk do višine L3 in hilus vranice prejel 35,5 Gy na Co 60 - aparatu Teratron, skozi dve opozitni polji po 1,5 Gy na dan, 5-krat tedensko. Kontrole je nadaljeval na Pediatrični kliniki UKC do aprila 1991; nato pa enkrat letno v Ambulanti za ugotavljanje poznih posledic zdravljenja raka v otroštvu v okviru Onkološkega inštituta (OI) Ljubljana.

Dne 10. maja 1991 je bil hospitaliziran v okviru OI za oceno poznih posledic zdravljenja raka v otroštvu: krvne in endokrinološke preiskave, rtg pljuč, preiskave delovanja ledvic in psihološka ocena so bili vsi v mejah normale. Nadaljeval je z rednimi kontrolami enkrat na leto v Ambulanti za ugotavljanje poznih posledic zdravljenja raka v otroštvu. Recidiva bolezni v tem obdobju niso ugotovili.

Aprila 2004 je opravil pregled pri kardiologu. Ultrazvok (UZ) srca in obremenitveno testiranje sta bila v mejah normale. Istega meseca je bil ugotovljen primarni hipogonadizem, bolnik je bil napoten v Androloško ambulanto. Sicer je bil bolnik ob kontrolah enkrat letno brez težav (normalni izvidi rtg pljuč, hemograma in ščitničnih hormonov so bili v mejah normale).

Maja 2009 je bil na kontrolnem pregledu na OI opazen padec hemoglobina na 117 (normalna vrednost 140), z mikrocitozo. Zdravnik na OI je svetoval kontrolo krvne slike in zalog železa pri domačem zdravniku, pregled blata na prikrito krvavitev ter po potrebi nadomeščanje železa. S strani lečečega zdravnika je bil opravljen pregled blata na prikrito krvavitev (le iz enega vzorca), ki je bil negativen, narejen je bil tudi UZ trebuha, ki prav tako ni pokazal posebnosti.

Januarja 2010 je bolnik začutil krčevite bolečine v spodnjem delu trebuha, ki so se pojavljale v napadih, trajajočih približno 15 minut, s spontanim izzvenenjem. Zato se je 1. februarja 2010 zglasil v ambulanti Internistične prve pomoči SB SG. Klinično je bil neprizadet, anikteričen, afebrilen in primerno prehranjen. V trebuhu, paraumbilikalno desno, je bila tipna rezistenca v velikosti približno 7 x 5 cm. V laboratorijskih izvidih je bila prisotna mikrocitoza in hipokromija: MCV 75 fl; MCH 24 pg; hipokromni eritrociti 8,1 %. Vrednost CEA je bila zvišana (13,4 ng/mL). Vsi ostali izvidi hemograma in biokemije so bili v mejah normale.

Dne 9. februarja 2010 je bila narejena kolonoskopija do colon ascendens, kjer je bila vidna tumorozna rašča, ki je zapirala lumen in je bila za endoskop neprehodna. Histopatološko je bil potrjen adenokarcinom širokega črevesja. Opravljena je bila tudi računalniška tomografija (CT) trebuha s kontrastnim sredstvom, ki je pokazala šest metastatskih sprememb v desnem jetrnem režnju in patološko povečane bezgavke v kavdalnem delu retroperitoneja, infrarenalno ter ileocekalno na desni strani.

Bolnikov primer je bil predstavljen na gastroenterološkem konziliju OI, kjer so predlagali resekcijo primarnega tumorja zaradi grozečega ileusa in nato nadaljnje zdravljenje.

Dne 1. marca 2010 je bil opravljen operativni poseg v SB SG. Viden je bil velik tumor črevesja, ki je prirasel na sprednjo in lateralno steno trebušne votline ter je široko sedel tudi na retroperitoneju v predelu desnega sečevoda in iliakalnega žilja. Od tod navzgor so bile proti bazi mezenterija ob ileokoličnem žilju vidne zadebeljene bezgavke. Tudi v mezenteriju tankega črevesa so bile vidne številne povečane bezgavke. V petem segmentu jetrnega režnja je bil tipen zasevek. V Douglasovem prostoru anteriorno, v rektosigmi, pa tudi na sečnem mehuru so bili vidni zasevki - karcinoma peritoneja. Opravljeno je bila izluščenje tumorja anteriorno in lateralno s peritonejem. Dorzalno proti retroperitoneju v predelu, kjer bi lahko potekal desni sečevod, je bila resekcija manj radikalna predvsem zaradi ohranitve desnega sečevoda. Kljub temu je mobilizacija cekuma uspela, opravljena je bila visoka ligatura ileokoličnega žilja, tako, da je ostal celoten niz trdih bezgavk v preparatu. Prekinitev tankega in debelega črevesa ter anastomoza stran s stranjo so lepo uspeli. Pet dni po operaciji je bila potrebna revizija zaradi klinične slike akutnega vnetja v trebuhu in postoperativnega ileusa. Bila je opravljena relaparotomija in obsežna nekrektomija gangrenozne miškulature musculus rectus abdominis. Nadaljnji potek zdravljenja se je zapletel z akutno respiratorno insuficienco in s septičnim stanjem, zaradi katerega je bila potrebna intubacija, mehanska ventilacija, vazoaktivna podpora in široko spektralno antibiotično zdravljenje.

Dne 22. marca 2010 je bil bolnik iz Enote za intenzivno terapijo premeščen na kirurški oddelek, kjer je trebušna stena celila per secundam. Po 14. dnevih je bil sistem VAC odstranjen ter bolnik ponovno operiran in rana zašita. Ob odpustu je bilo bolnikovo stanje stabilno, odvajanje blata normalno, trebušna stena zaceljena.

Dne 26. maja 2010 je bil bolnik ponovno pregledan v Ambulanti za pozne posledice zdravljenja raka v otroštvu OI in predstavljen na gastroenterološkem konziliju. Zaradi prisotnosti okužbe in dehiscence rane je bilo zdravljenje s kemoterapijo odloženo.

V juniju 2010, po tem, ko se je rana zacelila, je bolnik pričel s sistemskim zdravljenjem, s prvim redom kombiniranega zdravljenja po shemi XELIRI (irinotekan in kapecitabin) + bevacizumab (zaviralec VEGF (Vascular endothelial growth factor)). Znale lokalizacije bolezni ob pričetku zdravljenja so bile v jetrih, karcinoma peritoneja in pa zasevki v skeletu (C7-Th1) z vtesnitvijo spinalnega kanala. Bolnik je bil obsevan, dodatno je bilo uvedeno tudi zdravljenje z bisfosfonati. Prejel je šest ciklov, s katerim smo dosegli mirovanje bolezni in izboljšanje nevrološke simptomatike, ki jo je bolnik imel pred

obsevanjem. Nadaljeval je z vzdrževalnim zdravljenjem s kapecitabinom in bevacizumabom. Bolezen je mirovala do februarja 2011, ko je prišlo do progressa zasevkov v jetrih. Pričel je zdravljenje drugega reda po shemi FOLFOX (oksaliplatin, leukovorin, 5-fluorouracil) + cetuximab (zaviralec EGFR (epidermal growth factor receptor)). Šlo je namreč za tumor KRASwt. Po petih ciklih omenjene terapije smo dokazali regres bolezni v jetrih, prišlo pa je tudi do progressa v možganih, zaradi česar je bil bolnik obsevan. Po končanem obsevanju v avgustu 2011 je pri bolniku kljub ponovni uvedbi terapije po shemi kapecitabin + bevacizumab kmalu prišlo do nadaljnega progressa bolezni.

Devetnajstega septembra 2011 je bil bolnik sprejet na Oddelek za interno medicino SB SG zaradi paliativnega zdravljenja hudih bolečin v trebuhu in neobvladljivega nemira. V času hospitalizacije so urejali protibolečinsko terapijo z analgetično mešanico v obliki črpalke in dodatno s podkožnimi aplikacijami (haloperidol, morfij, metoklopramid, midazolam in lidokain). Bolnik je **23. septembra 2011** umrl.

Diskusija

Tveganje za razvoj ST gastrointestinalnega trakta je pri bolnikih, ki so imeli med zdravljenjem raka v otroštvu obsevanje trebuha, zelo veliko. Zato je NCI (National Cancer Institute) 24. januarja 2014 na spletu objavil naslednje priporočilo glede sledenja: »Pri nekdanjih bolnikih z visokim tveganjem za sekundarni maligni tumor debelega črevesa, to je pri tistih, ki so v otroštvu ali mladosti imeli obsevan trebuha, medenico ali hrbtenico z 30 Gy ali več, je potrebna kolonoskopija vsakih pet let po 35. letu starosti ali deset let po obsevanju.«⁸ V Ambulanti za pozne posledice zdravljenja raka v otroštvu zadnji dve leti priporočamo preglede blata na prikrito krvavitev iz treh vzorcev blata enkrat letno pri vseh bolnikih, ki so imeli v obsevalnem polju del debelega črevesja, ne glede na velikost odmerka RT. V zadnjem letu, v skladu z mednarodnimi smernicami bolnikom, ki so prejeli na trebuh 30 Gy ali več, priporočamo tudi kolonoskopijo.

Naš bolnik bi bil po sedanjih smernicah kandidat za kolonoskopijo leta 2005 in nato leta 2010, vsekakor pa takrat, ko je prvič nastopil sum za krvavitev iz prebavil. Pri bolniku je bil opravljen le enkratni pregled blata na kri in UZ trebuha, kar ne zadostuje za diagnostično obdelavo mikrocitne hipohromne anemije. Kolonoskopija je bila opravljena prepozno, šele ob bolnikovih težavah zaradi grozeče zapore črevesja. Slabša regeneracija tkiva po kirurški travmi zaradi obsevanja v preteklosti je bila lahko vzrok za zaplet z nekrozo trebušne mišice po operaciji. Pozna diagnoza in 3-mesečno obdobje brez terapije zaradi operativnega zapleta so močno poslabšali prognozo bolnika za ozdravljenje. Kljub dolgotrajnemu, intenzivnemu in zelo zahtevnemu zdravljenju je bolnik, zaradi razširjene bolezni v jetra, spinalni kanal in možgane, v starosti 40 let umrl.

V okviru Onkološkega inštituta Ljubljana smo leta 1986 ustanovili Ambulanto za pozne posledice po zdravljenju raka v otroštvu in smo s tem postali pionirji te dejavnosti, vendar imamo še vedno težave, ker tako med zdravniki kot tudi med pomembnimi kliničnimi institucijami ni dovolj spoznanja, da je ugotavljanje poznih posledic zdravljenja raka eno izmed novih poglavij medicine, ki se ga moramo lotiti resno.

Zaključek

Pogostnost ST debelega črevesa pri preživelih od raka v otroštvu strmo narašča s časom opazovanja in s povečano dozo obsevanja. Prav tako tveganje poveča kemoterapija z alkilirajočimi agensi. Preiskava blata na kri in UZ trebuha, ki so bili do sedaj uporabljani v sledenju tovrstnih bolnikov, nedvomno niso dovolj zanesljive metode za odkrivanje raka debelega črevesja. Od leta 2014 je za bolnike, ki so prejeli obsevanje z odmerkom 30 Gy ali več na predel trebuha, v mednarodnih smernicah priporočeno spremljanje s kolonoskopijo. V Ambulanti za sledenje poznih posledic zdravljenja raka v okviru OI bolnike že sledimo v skladu s temi smernicami.

Literatura

1. Friedman DL, Whitton J, Leisenring W, Mertens AC, Hammond S, Stovall M et al. Subsequent neoplasms in 5-year survivors of childhood cancer: the Childhood Cancer Survivor Study. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102: 1083-95.
2. Mertens AC, Liu Q, Neglia JP, Wasilewski K, Leisenring W, Armstrong GT et al. Cause-specific late mortality among 5-year survivors of childhood cancer: the Childhood Cancer Survivor Study. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100: 1368-79.
3. Jazbec J, Todorovski L, Jereb B. Classification tree analysis of second neoplasms in survivors of childhood cancer. *BMC Cancer* 2007; 7: 27-36.
4. Bhatia S, Yasui Y, Robison LL, Birch JM, Bogue MK, Diller L et al. High risk of subsequent neoplasms continues with extended follow-up of childhood Hodgkin's disease: report from the Late Effects Study Group. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4386-94.
5. Henderson TO, Oeffinger KC, Whitton J, Leisenring W, Neglia J, Meadows A. Secondary gastrointestinal cancer in childhood cancer survivors: a cohort study. *Ann Intern Med* 2012; 156: 757-66.
6. Tukenova M, Diallo I, Anderson H, Mertens AC, Hammond S, Stovall M. Second malignant neoplasms in digestive organs after childhood cancer: a cohort-nested case-control study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 82: 383-90.
7. Nottage K, McFarlane J, Krasin MJ, Li C, Srivastava D, Robison LL et al. Secondary colorectal carcinoma after childhood cancer. *J Clin Oncol* 2012; 30: 2552-8.
8. [Http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/lateeffects/Patient/page2#Keypoint7](http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/lateeffects/Patient/page2#Keypoint7).

