

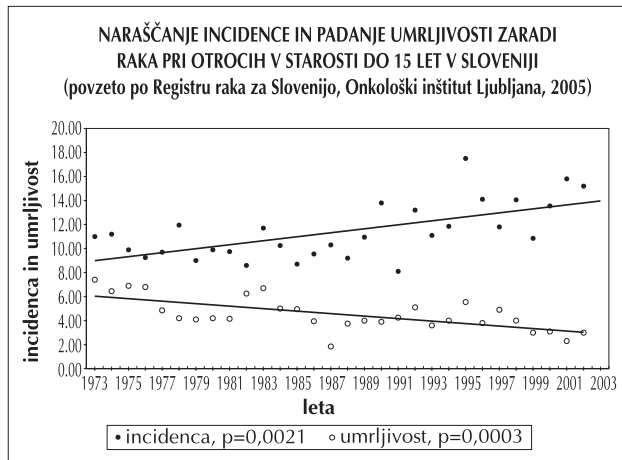
## Dolgoročni pogled na posledice raka v mladosti

Berta Jereb

### Uvod

Pri zdravljenju raka smo v zadnjih desetletjih vse uspešnejši. Z uvedbo kemoterapije v 70. letih se je dramatično povečalo preživetje otrok, kljub naraščajoči obolevnosti njihovo preživetje raste (diagram 1). S tem pa so se pojavili nove

Diagram 1.



težave. Posledice zdravljenja in bolezni smo doslej komaj poznali, saj so pred desetletji otroci zaradi raka večinoma umrli. Učinkovitih sredstev za zdravljenje raka je vedno več, njihovi pozni učinki na otroški organizem pa so še dokaj neznan. Kadar jih poznamo, se jim skušamo pri načrtovanju učinkovitega zdravljenja vnaprej izogniti, da bi čim manj prizadeli bolnika. Številna vprašanja je mogoče reševati le s skrbnim opazovanjem ozdravljenih še leta po končanem zdravljenju. Iz izkušenj prejšnjih desetletij smo radioterapevti ugotavljali, da z leti opazovanja nekdanjih obsevanih bolnikov naraščata tudi pogostnost in intenziteta posledic zdravljenja. Kako pa je po zdravljenju z drugimi metodami: po operaciji, kemoterapiji, presaditvi kostnega mozga in po različnih kombinacijah metod?

Ker je na prvem mestu zdravljenje bolnikov in je s tem neposredno ali posredno zaposlena večina slovenskih zdravnikov, se vprašanja kakovosti življenja in posledic zdravljenja le počasi prebijajo do tistega mesta v zdravstvu, ki jim gre. Če hočemo vsaj malo pogledati v prihodnost, pa se tem vprašanjem ne moremo izogniti. Ozdravljenje samo že dolgo ni več dovolj.

Z raziskavami poznih posledic po zdravljenju raka otrok se na Onkološkem inštitutu ukvarja le nekaj oseb, in to le poleg

*Raziskavo je denarno omogočilo Ministrstvo za znanost in tehnologijo*

drugega dela, razen upokojenke, ki pa tudi ne zmore 8-urnega delavnika. Čas je, da začnemo malo bolj razmišljati tudi o teh problemih, saj jih bo v prihodnjih letih vedno več. O rezultatih raziskovalnega dela poročamo v letnih poročilih ministrstva za znanost, objavljeni so v številnih tujih revijah in na kongresih. Take publikacije nam namreč omogočajo potrebno zagotavljanje sredstev za nadaljnje raziskovalno delo. Menim pa, da je čas, da se s tem področjem seznanijo večina naših zdravnikov, saj se bodo vedno pogosteje srečevali z nekdanjimi bolniki in njihovimi težavami in od teh prvih srečanj bo v precejšnji meri odvisen uspeh celotnega programa.

### Metode dela in bolniki

Na Onkološkem inštitutu v Ljubljani smo bili leta 1986 med prvimi na svetu, ki smo pričeli s sistematsko populacijsko raziskavo poznih posledic zdravljenja raka v otroštvu. Način svojega dela smo že po nekaj letih objavili (1). Pogoji za tako raziskavo so v Sloveniji idealni. V Registru raka Slovenije so namreč registrirani vsi bolniki z rakom, kakor to od januarja 1950 določa zakon. Nekdanje bolnike, ki so se zdravili v otroštvu, smo pričeli postopoma vabiti na ambulantne preglede in sistematično spremljati rezultate kliničnih preiskav. Večinoma jih ni po ozdravitvi nihče več kontroliral, saj je bil glavni cilj, ozdravljenje otroka, dosežen. Oblikovali smo poseben vprašalnik z anamnestičnimi, sociološkimi in kliničnimi podatki za računalniško obdelavo. Pogovori in klinični pregledi prvih 50 bolnikov, ki so se odzvali vabilu na obisk v ambulanti Onkološkega inštituta, so nam nakazali vrsto vprašanj, ki so usmerila naše prihodnje raziskovalno delo. Pri nekdanjih bolnikih smo ugotavljali vpliv zdravljenja na videz, razne somatske posledice, posledice na čustveni ravni in številne družbeno-psihološke učinke. Za oceno psiholoških in čustvenih posledic se je v raziskovalno delo od vsega začetka vključil klinični psiholog. Ker je bilo takrat največ objavljenih raziskav s področja poznih posledic zdravljenja po raku v otroštvu na žlezah z notranjim izločanjem (ščitnica, spolne žleze), smo se tudi mi najprej osredotočili na te raziskave. Takratni vodja endokrinološkega oddelka na pediatrični kliniki prof. dr. Ciril Kržišnik je bil pripravljen sodelovati in je sestavil protokol endokrinoloških preiskav. Delo je steklo in vzpostavljena je bila računalniška baza podatkov. Na Onkološkem inštitutu je bilo delo bolj improvizirano, manjkalo je predvsem kadrov, saj so bile nekatere preiskave uvedene na novo. Od leta 1993 je raziskovalno delo na tem področju postalo bolj sistematično zaradi raziskovalnega programa Kasne posledice zdravljenja raka v otroštvu, ki ga je financiralo ministrstvo za znanost. K sodelovanju smo pritegnili še druge zdravnike

in razširili raziskave na druge organe (živčevje, srce, pljuča, ledvice). Ministrstvo za znanost je financiralo tudi štiri mlade raziskovalke, tri zdravnice in eno psihologinjo.

Program raziskovalnega dela se je od leta 1996 nadaljeval (z eno krajšo prekinitvijo) pod naslovom Analiza kasnih posledic zdravljenja raka v otroštvu in se leta 2003 razširil pod naslovom projekta Kasne posledice zdravljenja raka pri otrocih in mladih odraslih.

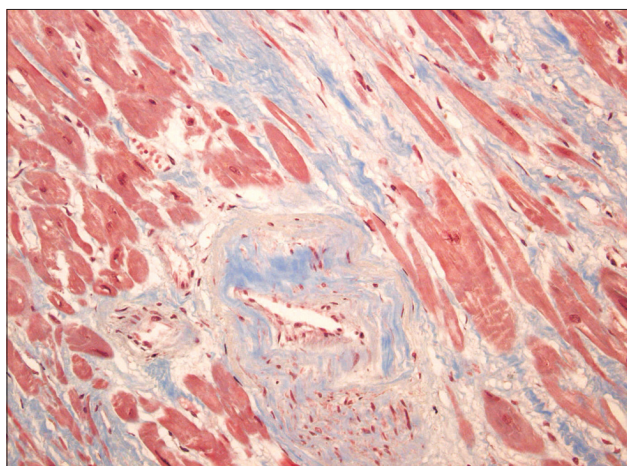
Od 1533 bolnikov, prijavljenih v RRS v letih 1968–2002, ki so zboleli zaradi raka v starosti do 16 let, je 1060 živih, od teh smo v program poznih posledic zdravljenja raka v otroštvu doslej vključili in vnesli v računalniško bazo podatke o 584 bolnikih, ki so izpolnili 18 let in pri katerih so od končanega zdravljenja minila najmanj 3 leta.

Vse te bolnike spremljamo na Onkološkem Inštitutu z rednimi pregledi vsaj enkrat letno.

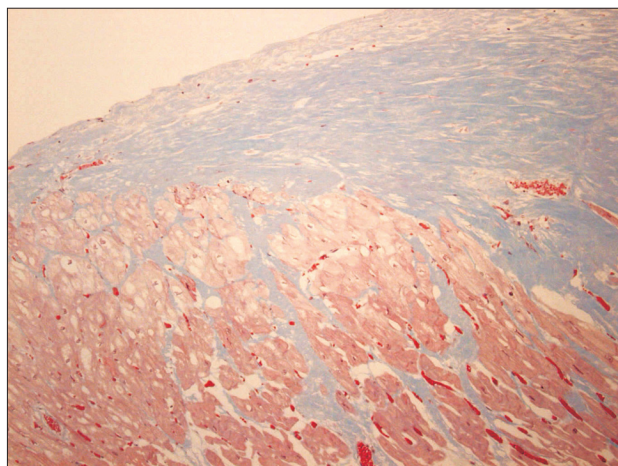
### Rezultati

Analizirali smo pozne nevrološke okvare pri 61 bolnikih (2), oceno ledvičnega delovanja smo doslej opravili (v sodelovanju z nefrološkim oddelkom KC) pri 317 bolnikih, oceno pljučnega delovanja in rentgensko preiskavo prsnih organov (v sodelovanju z oddelkom za pljučne bolezni KC) pri 191 bolnikih, oceno delovanja srca pri 210, oceno delovanja žlez z notranjim izločanjem pa pri 408 bolnikih. Klinični psiholog je doslej ocenil 259 nekdanjih bolnikov. Vse podatke smo za statistično analizo vnesli v računalniško bazo podatkov.

Med redno spremljanimi preiskovanci smo ugotovili razne stopnje čustvenih sprememb v 79 %. Te so se med drugim izražale tako, da niso mogli uveljaviti svojih intelektualnih sposobnosti, čeprav so bile včasih tudi nadpovprečne (3). Somatske spremembe smo našli pri 66 %, težke v 17 %. Med 211 preiskanimi smo ugotovili večinoma subklinične okvare srca pri 53 % (4, 5). Dva nekdanja bolnika pa sta umrla akutne srčne smrti več kot 25 let po zdravljenju Hodgkinove bolezni. Pri sodni obdukciji so ugotovili spremembe na srčnih organih zaradi obsevanja (slika 1 in 2). Klinične ali subklinične okvare žlez z notranjim izločanjem smo ugotovili pri 41 % od 435 preiskanih, od



**Slika 1.** Intersticijska in perivaskularna fibroza miokarda.  
Hematoxilin-eozin, 20-kratna povečava.



**Slika 2.** Obsežna miokardna fibroza.  
Hematoxilin-eozin, 20-kratna povečava.

tega največ okvar spolnih žlez (6). Pri preiskanih zaradi morebitnih poznih posledic zdravljenja na pljučih nismo ugotovili težjih kliničnih sprememb, dva nekdanja bolnika pa sta 25 oziroma 20 let po obsevanju mediastinuma zaradi Hodgkinove bolezni zbolela zaradi karcinoma pljuč oziroma mezotelioma plevre. Pri oceni ledvičnega delovanja nekdanjih bolnikov večjih nenormalnosti nismo ugotovili. Vendar na videz blagi izsledki (povišan krvni tlak, proteinurija, zmanjšana glomerularna filtracija) narekujejo potrebo po rednem spremljanju nekdanjih bolnikov (7).

Med 1533 bolniki, mlajšimi od 16 let, ki so zboleli zaradi raka v letih 1968–2002 (registrirani v RRS), smo pri 55 bolnikih ugotovili 69 sekundarnih malignih tumorjev. Z opazovalno dobo njihova incidenca narašča in po 25 letih dosega 12,6 % (8).

### Razprava in sklepi

Naše dosedanje izkušnje in izkušnje drugod jasno utemljujejo potrebo doživljenjskega spremljanja bolnikov, ozdravelih od raka v otroštvu. Glede na to, da se enake težave in posledice zdravljenja raka verjetno pojavljajo tudi pri drugih bolnikih, ki imajo pred seboj še dolgo življenje, je potrebno doživljenjsko spremljanje vseh nekdanjih bolnikov, ki so zboleli v mladosti. To smo za zdaj razširili na bolnike nekaterih skupin rakavih bolezni, ki so zboleli v starosti do 30 let. O tem, da je spremljanje bolnikov, ki so se v otroštvu ali mladosti zdravili zaradi raka, nujno, ni več dvomov nikjer v svetu. Ameriška Children's Oncology Group je izdala navodila za spremljanje preživelih po raku v otroštvu in mladih odraslih: Long term Follow-Up Guidelines for Survivors of Childhood, Adolescence and Young Adult Cancers. Pri izdelavi teh navodil sodeluje več kot 100 zdravnikov specialistov in seveda še skupina medicinskih sester, psihologov in statistikov. Gre za obširno knjigo, še brez dodatka, ki pa bo prav tako obsežen. To dokazuje le, kakšna pozornost se temu problemu posveča drugod. S podobnim programom, vendar z možnostjo bolj kakovostne izvedbe zaradi ugodnih razmer, ki jih imamo na voljo, načrtujemo tak center za Slovenijo tudi na Onkološkem inštitutu. V ZDA so zaradi pogostih selitev prebivalstva možnosti doslednega registriranja poznih

posledic vezane na ankete in izpolnjevanje vprašalnikov. V Sloveniji, kjer je bolnikov malo, pa lahko skoraj vsakega nekdanjega bolnika osebno pregleda zdravnik. Spomnim naj, da je tako pričelo spremljanje vseh onkoloških bolnikov, ki so imeli po zakonu zagotovljeno povračilo sredstev za kontrolni obisk na Onkološkem inštitutu. Vsak bolnik je takrat lahko prišel na pregled, bodisi takrat, ko je bil naročen, ali pa prej, če je imel že pred tem težave. Za rakavega bolnika takrat ni bila potrebna nobena napotnica. S takim načinom smo se takratni onkologi radioterapevti učili spoznavati potek rakavih bolezni in jih primerno zdraviti.

Podoben način spremljanja je treba uvesti na predlagani skupini bolnikov. Tako kot smo se pred desetletji učili poteka rakavih bolezni in učinkov obsevanja, se sedaj na novo učimo poteka posledic zdravljenja raka pri otrocih in mladostnikih, ki imajo pred seboj še dolgo življenje. Sproti spoznavamo bolezenske pojave, ki so nam bili doslej neznan, ker je bilo število preživelih bolnikov z dolgo življenjsko dobo zelo omejeno. S spremljanjem nekdanjih bolnikov z rakom v otroštvu in zdravljenjem poznih posledic zdravljenja raka – somatskih (žleze z notranjim izločanjem, ledvice, možgani, pljuča, sekundarni tumorji) in psiholoških – smo doslej že pridobili novo znanje, vendar je še mnogo neznanega.

Vsi rezultati analiziranih nekdanjih bolnikov, objavljeni v številnih publikacijah, kažejo, da imajo ti bolniki številne pozne posledice in da je treba nekdanje bolnike in mladostnike, ki so preživeli raka, doživljenjsko spremljati tudi zaradi ugotavljanja teh posledic, da bi tako načrtovali izboljšave pri zdravljenju sedanjih in prihodnjih bolnikov, obolelih zaradi raka. V tem pogledu se je zdravljenje nekaterih otroških tumorjev že izboljšalo. Znano je, da obsevanje mladega bolnika pušča različne težke posledice, zato se obsevanje pri nekaterih tumorjih vedno bolj opušča. Tak primer je nefroblastom – Wilmsov tumor, pri katerem je bilo treba za uspešno zdravljenje obsevati okrog 80 % otrok, danes se jih obseva le še 20 %, z nižjimi odmerki kot pred desetletji. Kljub temu pa se njihovo preživetje izboljšuje, 80 % otrok z nefroblastomom pozdravimo z učinkovito kemoterapijo, ki je nadomestila obsevanje. Pri teh bolnikih težjih kvarnih učinkov kemoterapije še nismo ugotovili, našli pa smo subklinične okvare, ki narekujejo potrebo po nadaljnjem spremljanju bolnikov. Drugače je npr. pri Hodgkinovi bolezni, kjer smo pred leti obsevanje nadomestili z učinkovito kemoterapijo, a je kombinacija MOPP pri moških bolnikih povzročala sterilitet. Zato se je zadnje desetletje za zdravljenje Hodgkinove bolezni uveljavila kombinacija kemoterapije, ki je manj toksična za moške spolne žleze. Ugotavljamo pa, da antraciklini, ki sicer niso toksični za gonade, povzročajo okvare srca. Poročajo o bolnicah, zdravljenih z antraciklini, ki zaradi

odpovedi srca niso preživele poroda. Pregled nosečnic, ki so se zdravile zaradi raka, naj bo zaupan ginekologu, ki so mu taka tveganja znana. To so le primeri, ki kažejo, kako prav je dolgoročno spremljati bolnike in sistematično ugotavljati posledice zdravljenja za iskanje možnosti izboljšav.

Spremljanje nekdanjih bolnikov nam pomaga pri zgodnjem odkrivanju in zdravljenju morebitnih okvar. Najpogostejše so okvare žlez z notranjim izločanjem, ki jih kompenziramo s hormonsko substitucijo. Pomoč lahko dobijo tudi tisti, pri katerih pride do okvare plodnosti. Pri subkliničnih okvarah ledvičnega delovanja lahko z zgodnjim odkrivanjem prognozo, pri subkliničnih okvarah srca lahko za zdaj le svetujemo primeren način življenja. Posledice čustvenih težav pa smo dokaj uspešno reševali s skupinsko terapijo. Raziskave sekundarnih tumorjev in bolnikov, pri katerih obstaja tveganje za njihov pojav, nas lahko pripeljejo bližje k spoznavanju vzrokov za rakave bolezni.

O vseh teh novih znanjih in problemih na tem področju je treba poučiti prihodnje zdravnike in posebno poglavje o poznih posledicah zdravljenja raka vključiti v dodiplomski in podiplomski pouk na medicinski fakulteti.

#### Viri

1. Jereb B. Model for longterm-follow-up of survivors of childhood cancer. *Med Pediatr Oncol* 2000; 34: 256–8.
2. Macedoni Lukšič M. Kasne nevrološke posledice pri otrocih, zdravljenih zaradi možganskega tumorja. Doktorsko delo. Ljubljana: Medicinska fakulteta, 1999.
3. Burger M. Psihološke posledice zdravljenja raka v otroštvu. Magistrsko delo. Ljubljana: Medicinska fakulteta, 1999.
4. Velenšek-Prestor V. Pozne posledice zdravljenja z antraciklini na srcu otrok z levkemijo. Magistrsko delo. Ljubljana: Medicinska fakulteta, 1999.
5. Velenšek-Prestor V. Kasne posledice na srcu po zdravljenju raka v otroštvu. Doktorsko delo. Ljubljana: Medicinska fakulteta, 2006.
6. Dremelj M. Pozne posledice na ledvicah po zdravljenju nephroblastoma v otroštvu. Magistrsko delo. Ljubljana: Medicinska fakulteta, 2000.
7. Zdravec-Zaletel L. Hipogonadizem pri otrocih, ki so preživeli raka. Doktorsko delo. Ljubljana: Medicinska fakulteta, 2006.
8. Zdravec-Zaletel L. Hipogonadizem pri otrocih, ki so preživeli raka. Doktorsko delo. Ljubljana: Medicinska fakulteta, 2006.
9. Jazbec J. Tveganje za sekundarno maligno neoplazmo pri otrocih z rakom. Doktorsko delo. Ljubljana: Medicinska fakulteta, 2004.