

## Sekundarne neoplazme po zdravljenju raka v otroštvu

Janez Jazbec

Z napredkom diagnostike in zdravljenja malignih obolenj narašča število ozdravljenih bolnikov. Z vse številčnejšimi ozdravljenimi bolniki in vse daljšim opazovanjem po končanem zdravljenju pa prihajajo v ospredje pozni neželeni učinki zdravljenja. Ti lahko prizadenejo različne organske sisteme, na primer kardiovaskularnega, mišično-skeletnega, urogenitalnega, respiratornega, prebavnega in endokrinega, opisane pa so tudi nevropsihološke in psihosocialne težave, s katerimi se spopadajo bolniki po končanem zdravljenju raka. Spremljanje dolgoročnih neželenih učinkov zdravljenja je zaradi razmeroma uspešnega zdravljenja in potencialno dolgega življenja po končanem uspešnem zdravljenju posebno pomembno za bolnike, zdravljeni zaradi raka v otroštvu. Trenutno velja, da bo prek 60 % otrok z rakom trajno ozdravljenih, za nekatere oblike, na primer za nefroblastom in Hodgkinovo bolezen, pa stopnja trajne ozdravitve že dosega 90 %.

Sekundarne neoplazme predstavljajo razmeroma nov pojav, ki je povezan z napredkom v zdravljenju onkoloških bolnikov. Bolj ko se izboljšujejo rezultati zdravljenja primarnega raka, bolj so rezultati dolgoročnega preživetja kompromitirani s pojavom sekundarnih rakov. Ocene kumulativnega tveganja za nastanek sekundarnega raka se gibljejo med 3,3 % do 15 % petnajst let po diagnozi primarnega raka, relativno tveganje za nastanek drugega raka pa je 5–15-krat večje kot v splošni populaciji.

Otroke z rakom v Sloveniji obravnavamo centralizirano, v Centru za otroško onkologijo na Pediatrični kliniki v Ljubljani. Opremljen je kot nacionalni center Republike Slovenije za zdravljenje otrok in mladostnikov z malignimi obolenji. Pokriva populacijo dveh milijonov prebivalcev in je zadolžen za diagnostiko, zdravljenje osnovne bolezni in za spremljanje bolnikov po zdravljenju. Po končanem zdravljenju so vsi bolniki v centru ambulantno vodeni do zaključnega 18. leta starosti oziroma vsaj tri leta po koncu zdravljenja, potem pa so predani v nadaljnje vodenje v Ambulanto za pozne posledice na Onkološkem inštitutu. Tu bolnika obravnava skupina strokovnjakov

različnih specialnosti pod vodstvom onkologa, ki pozna bolnika kot član pediatrično-onkološkega konzilija, praviloma še iz časov zdravljenja primarnega raka. Načeloma je spremljanje bolnika v tej ambulanti doživljenjsko, izdelani pa so tudi postopki in mehanizmi, ki zagotavljajo najmanjši možen osip bolnikov pri takem dolgoročnem sledenju. Poleg spremljanja poznih neželenih učinkov zdravljenja raka v otroštvu na posameznih organskih sistemih, intelektualnem razvoju in psihosocialnem statusu je pomembna dejavnost ambulante za pozne posledice tudi odkrivanje sekundarnih neoplazem.

Kot sekundarno neoplazmo definiramo neoplazmo, ki se pojavi na novi lokaciji in ni posledica neposrednega širjenja ali zasevanja primarne neoplazme, ali neoplazmo na isti lokaciji, kot je bila primarna neoplazma, a je definitivno drugačnega histološkega tipa. Tveganje za nastanek sekundarne neoplazme izrazimo lahko kot kumulativno tveganje, ki nam poda odnos med stopnjo

**Tabela 1:** Značilnosti študijske populacije – 1577 oseb, zdravljenih zaradi raka v otroštvu med letoma 1960 in 2000.

Značilnost	Celotna skupina (n = 1577)	Primeri s sekundarno neoplazmo (n = 48)
Povprečna starost ob diagnozi primarnega raka (leta)	7,2	8,5
Spol: Moški	901 (57 %)	25 (52 %)
Ženski	676 (43 %)	23 (48 %)
Tip primarnega raka		
Levkemija	449 (28,5 %)	16 (33,3 %)
Tumor osrednjega živčevja	336 (21,3 %)	11 (22,9 %)
Ne-Hodgkinov limfom	142 (9 %)	2 (4,1 %)
Hodgkinov limfom	120 (7,6 %)	10 (20,8 %)
Mehkotkivni sarkom	120 (7,6 %)	2 (4,1 %)
Tumor ledvic	87 (5,5 %)	1 (2,1 %)
Nevroblastom	81 (5,1)	1 (2,1 %)
Tumor kosti	60 (3,8 %)	1 (2,1 %)
Germinativni tumor	44 (2,8 %)	1 (2,1 %)
Retinoblastom	35 (2,2 %)	0
Ewing/PNET	27 (1,7 %)	1 (2,1 %)
Karcinom ščitnice	18 (1,1 %)	1 (2,1 %)
Tumor jeter	15 (1%)	0
Drugo	43 (2,7 %)	1 (2,1 %)
Vitalni status No (%) (živi)	1014 (64 %)	33 (68,7 %)
Povprečna starost ob diagnozi SN (leta)	/	21,7
Povprečni čas od diagnoze primarnega raka do SN (leta)	/	13,2
Povprečni čas spremljanja po SN (leta) (min.-max.)	/	6,2 (0,3–18,4)

tveganja in časom opazovanja ogrožene populacije, ali pa kot relativno tveganje, ki pokaže razmerje frekvence dogodkov v ogroženi skupini in splošni populaciji.

Po podatkih Registra raka Republike Slovenije je bilo v Sloveniji v obdobju od 1960 do 2000 zdravljenih 1661 bolnikov, ki so bili ob postavitvi prve diagnoze raka mlajši od 16 let. Po izključitvi 84 bolnikov, katerih spremljanje po končanem zdravljenju je bilo nepopolno, smo med 1577 bolniki identificirali 48 takih, pri katerih smo ugotovili vsaj eno sekundarno neoplazmo. Pet jih je imelo več kot dve neoplazmi. Najkrajši čas od diagnoze prvega raka do pojava sekundarne neoplazme je bil pri bolniku s sekundarno akutno mieloblastno levkemijo, in sicer 18 mesecev po zdravljenju osteosarkoma. Povprečni čas od diagnoze prvega raka do ugotovitve sekundarne neoplazme je bil 13,2 leta (95 % interval zaupanja 8,5–16,4 leta). V tabeli 1 so prikazane značilnosti preučevane populacije, v tabeli 2 pa je prikazana

**Tabela 2:** Število in odstotek sekundarnih neoplazem glede na histološki tip.

Sekundarna neoplazma	Št. bolnikov	Odstotek
Tu. osrednjega živčevja (Meningiom)	16 7	33 % 14,5 %
Akutna levkemija	8	16,7 %
Karcinom ščitnice	6	12,5 %
Ne-Hodgkinov limfom	4	8,3 %
Karcinom dojke	3	6,2 %
Hodgkinov limfom	2	4,1 %
Osteosarkom	2	4,1 %
Rabdomiosarkom	1	2 %
Drugo*	6	12,5 %
Skupno	48	100 %

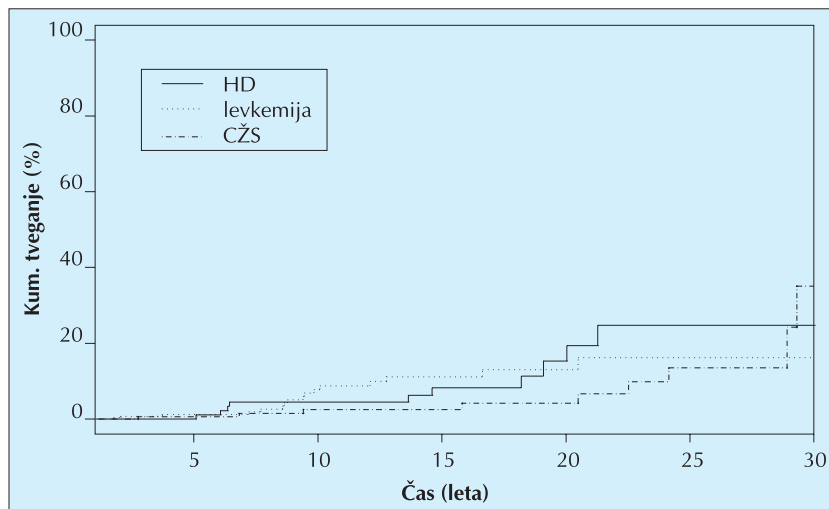
\* Vključeni: karcinom obušesne slinavke, karcinom vratu maternice, karcinom maksilarnega sinusa, bazocelularni karcinom kože, karcinom hipofarinksa in fibrosarkom.

frekvenčna porazdelitev sekundarnih neoplazem, med katerimi prevladujejo sekundarni tumorji osrednjega živčevja, sekundarne levkemije in karcinom ščitnice.

**Tabela 3:** Standardizirani količnik incidence (SKI) sekundarnih neoplazem po zdravljenju raka v otroštvu, v različnih časovnih obdobjih po diagnozi primarnega raka.

	Leta po diagnozi primarnega raka							Vsi
	0–4	5–9	10–14	15–19	20–24	25–29	30+	
Opazovano (O) število primerov	9,00	11,00	4,00	5,00	8,00	0,00	3,00	40,00
Pričakovano (E) število primerov	0,77	0,55	0,58	0,63	0,63	0,66	0,79	4,59
O/E	11,68	20,18	6,93	8,00	12,70	0,00	3,81	8,71
P	0,000	0,000	0,003	0,000	0,000	1,000	0,046	0,000
95 % interval zaupanja	2,81–39,9	9,98–35,8	1,88–17,7	2,58–18,5	5,48–25	0–5,59	0,78–11,1	6,23–11,9

**Diagram 1.** Kumulativno tveganje za sekundarno neoplazmo po zdravljenju levkemije, tumorjev osrednjega živčevja in Hodgkinovega limfoma v otroštvu.



Kumulativno tveganje za sekundarno neoplazmo postopno narašča in preseže 12 % po 25 letih od postavitve diagnoze primarnega raka. Med posameznimi skupinami primarnih rakov obstajajo znatne razlike v kumulativnem tveganju za sekundarno neoplazmo (diagram 1).

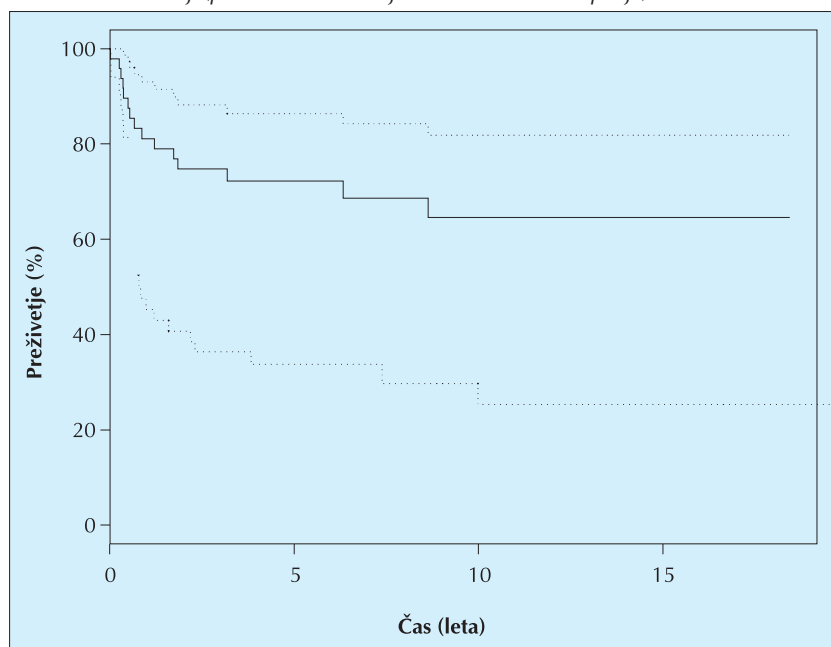
Pri bolnikih z levkemijo je ugotovljeno kumulativno tveganje za sekundarno neoplazmo pet let po diagnozi 1,2 % (95 % IZ 0–2,5 %), 7,7 % (95 % IZ 0,3–12,2 %) po 10 letih, 11,1 % (95 % IZ 5,5–16,8 %) po 15 letih, 13 % (95 % IZ 6–19,6 %) po 20 letih in 16,1 % (95 % IZ 6,8–24,6 %) po 25 letih. Pri bolnikih s Hodgkinovim limfomom je kumulativno tveganje za sekundarno neoplazmo v zgodnjem obdobju po zdravljenju manjše, vendar konstantno raste in rast se tudi po 25 letih ne ustavi. Podoben trend opažamo tudi pri tumorjih osrednjega živčevja.

V naši skupini bolnikov je standardizirani količnik incidence (SKI) za razvoj sekundarne neoplazme 8,7 (opazovanih 40, pričakovanih 4,59, 95 % IZ 6,23–11,9), kar pomeni, da so nove neoplazme med bolniki, zdravljenimi zaradi raka v otroštvu, pomembno pogostejše kot v splošni populaciji v Sloveniji. Relativno tveganje za sekundarno neoplazmo v različnih časovnih obdobjih po odkritju primarnega raka je prikazano v tabeli 3. Največji presežek smo ugotovili v številu primerov karcinoma ščitnice (SKI 35,9, 95 % IZ 11,6–83,3), akutne mieloblastne levkemije (SKI 40,5, 95 % IZ 13,5–72,2), malignih tumorjev

osrednjega živčevja (SKI 9,7, 95 % IZ 2–28,3) in karcinoma dojke (SKI 9,2, 95 % IZ 2,5–23,3).

Preživetje po zdravljenju sekundarne neoplazme je prikazano na diagramu 2. Povprečni čas sledenja po ugotovitvi sekundarne neoplazme je bil 6,2 leta, najkrajši 4 mesece, najdaljši 18,4 leta. Kumulativno preživetje deset let po ugotovitvi sekundarne neoplazme je 65 % (95 % IZ 51–81 %). Petnajst bolnikov je umrlo zaradi napredovanja sekundarne neoplazme. Izmed teh jih je trinajst umrlo v prvih dveh letih po odkritju sekundarne neoplazme. Med temi jih je imelo šest sekundarni tumor osrednjega živčevja, štirje sekundarno mieloblastno levkemijo, dva malignom limfoidnega tkiva in en sekundarni rabdomiosarkom. Pri bolnikih s sekundarnim karcinomom (trije primeri raka dojke, sedem primerov karcinoma ščitnice, dva primera kožnega raka, ena primer karcinoma vratu maternice in en primer karcinoma maksilarnega sinusa) je bilo zdravljenje sekundarne neoplazme, razen v enem primeru, uspešno.

**Diagram 2.** Preživetje bolnikov s sekundarno neoplazmo po zdravljenju raka v otroštvu v Sloveniji (pikčasti črti označujeta 95 % interval zaupanja)



Visoka stopnja preživetja naših bolnikov s sekundarno neoplazmo bi lahko bila posledica vključitve bolnikov s sekundarnimi meningiomi. Tudi po izključitvi teh bolnikov je petletno preživetje po diagnozi sekundarne neoplazme še vedno prek 60 %. Možno je, da je dobro preživetje bolnikov s sekundarnimi karcinomi posledica zgodnjega

odkrievanja med spremljanjem poznih posledic zdravljenja raka v otroštvu. Na drugi strani je prognoza bolnikov s sekundarnimi visoko malignimi gliomi in s sekundarnimi mieloblastnimi levkemijami v naši skupini bolnikov slaba.

Čeprav vedno obstaja tveganje za sekundarno neoplazmo pri vseh bolnikih z rakom v otroštvu, je pomembno identificirati podskupine, pri katerih je tveganje posebno veliko. Pri teh skupinah je smiselno izbrati tako zdravljenje, da je tveganje za sekundarno neoplazmo manjše, učinkovitost zdravljenja primarne bolezni pa ni okrnjena. Zaradi vzročne povezave s pojavom sekundarnih tumorjev možganov uporabljamo pri zdravljenju akutne limfoblastne levkemije v otroštvu manjše odmerke profilaktičnega obsevanja osrednjega živčevja ali pa ga v celoti opuščamo. K zmanjšanju nevarnosti za nastanek sekundarnih neoplazem lahko poleg sprememb v zdravljenju pripomorejo tudi drugi ukrepi, kot je izobraževanje o življenjskih navadah in dejavnikih okolja, povezanih s tveganjem za nastanek raka. Za zgodnje odkrivanje sekundarnih neoplazem in za uspešno zdravljenje sta nujna vsebinsko ustrezna in pravočasna informiranost o tveganju ter izdelan preventivni program.

### Sklepi

- Med bolniki, zdravljenimi zaradi raka v otroštvu, jih doseže tveganje za nastanek nove neoplazme 25 let po diagnozi 12 %. Za nekatere oblike raka, npr. za Hodgkinov limfom, je tveganje lahko še znatno večje in doseže po 25 letih 25 %.
- Prognoza sekundarnih neoplazem je odvisna od vrste tumorja. Pri zgodnjem odkritju sekundarne neoplazme je možna trajna ozdravitev v več kot polovici primerov.
- Zaradi povečanega tveganja za razvoj sekundarnih neoplazem moramo bolnike, zdravljene zaradi raka v otroštvu, doživetjsko spremljati.