

# *Ozdravljenje raka sámo ni dovolj*

Berta Jereb s sodelavci



ONKOLOŠKI  
INŠTITUT  
LJUBLJANA

INSTITUTE  
OF ONCOLOGY  
LJUBLJANA

# *Ozdravljenje raka sámo ni dovolj*

*Berta Jereb s sodelavci*

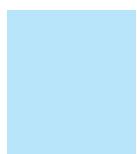


ONKOLOŠKI  
INŠTITUT  
LJUBLJANA

INSTITUTE  
OF ONCOLOGY  
LJUBLJANA

Ljubljana, julij 2015

# Onkologija



## Vsebina

<b>Primer bolnice s sekundarnim tumorjem</b> .....	7
<i>Berta Jereb in Roman Korenjak</i>	
<b>Primer poznih posledic zdravljenja Hodgkinove bolezni v otroštvu</b> .....	9
<i>R. Kveder, M. Terčelj in B. Jereb</i>	
<b>Primer pozne smrti po zdravljenju meduloblastoma</b> .....	13
<i>J. Balažič, A. Vogrin in B. Jereb</i>	
<b>Primer bolnika z nevrološkimi simptomi 11 let po zdravljenju karcinoma testisa</b> .....	16
<i>Marija Šoštarič Podlesnik, Tanja Roš in Berta Jereb</i>	
<b>Prizadetost srca po obsevanju in kemoterapiji Hodgkinove bolezni (opis primera)</b> .....	18
<i>P. Rakovec, L. Zadravec Zaletel, D. Latifić Jasnič in B. Jereb</i>	
<b>Addisonska kriza pri bolnici z neprepoznanim panhipopituitarizmom po obsevanju atipičnega meningeoma</b> .....	20
<i>Tomaž Kocjan, Lorna Zadravec Zaletel in Berta Jereb</i>	
<b>Samo ozdravljenje ni dovolj</b> .....	23
<i>Olga Blatnik, Jurij Miloš Borovšak, Berta Jereb</i>	
<b>Samomori med osebami, zbolelimi za levkemijo v otroštvu, v Sloveniji</b> .....	26
<i>Mojca Čížek Sajko, Uršula Julija Sajko in Berta Jereb</i>	
<b>Prizadetost pljuč in srca po obsevanju ter kemoterapiji Hodgkinove bolezni</b> .....	29
<i>Lorna Zadravec Zaletel, Katarina Osolnik in Berta Jereb</i>	
<b>Samomor kot pozna posledica zdravljenja raka v otroštvu – vsi trije primeri v Sloveniji</b> .....	32
<i>Borut Škodlar in Berta Jereb</i>	
<b>Sekundarni maligni tumor debelega črevesja po zdravljenju raka v otroštvu</b> .....	34
<i>Lorna Zadravec Zaletel, Miroslav Vujasinović, Marko Boc in Berta Jereb</i>	
<b>Transplantacija srca 28 let po končanem zdravljenju ne-Hodgkinovega limfoma v otroštvu</b> .....	37
<i>Lorna Zadravec Zaletel, Peter Rakovec, Matija Jelenc, Zvezdana Dolenc Stražar in Berta Jereb</i>	

# Onkologija

## Uvod



*Berta Jereb*

Pri zdravljenju raka smo v zadnjih desetletjih vse uspešnejši. Dramatično se je z uvedbo kemoterapije v 70. letih povečalo preživetje otrok, kljub naraščajoči obolevnosti njihovo preživetje raste. Učinkovitih sredstev za zdravljenje raka je na razpolago vedno več, njihovi pozni učinki na otroški organizem pa še dokaj neznani. V kolikor smo jih ugotovili, se jim za naprej skušamo izogniti pri načrtovanju učinkovitega zdravljenja, ki bo čim manj prizadelo bolnika. Številna vprašanja je bilo možno 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 pogostnost in intenzivnost posledic zdravljenja naraščata. Kako pa je po zdravljenju z drugimi metodami: operacija, kemoterapija, transplantacija

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 količkaj pogledati v prihodnost, se tem vprašanjem pač ne bomo mogli izogniti. Ozdravljenje samo že dolgo ni več dovolj.

Čas je, da začnemo malo bolj razmišljati tudi o teh problemih, ki jih bo v prihodnjih letih vedno več. Menim, da je čas, da se s tem področjem seznanijo večina naših zdravnikov, saj se bodo vedno pogosteje srečevali z nekdanjimi bolniki in njihovimi problemi.

Na Onkološkem inštitutu v Ljubljani smo bili leta 1986 med prvimi na svetu, ki smo pričeli s sistematično populacijsko raziskavo poznih posledic zdravljenja raka v otroštvu. Pogovori in klinični pregledi prvih 50 bolnikov, ki so se odzvali povabilu za obisk v ambulanti Onkološkega inštituta, so nam nakazali že vrsto vprašanj, ki so usmerila naše bodoče raziskovalno delo. Delo je steklo in vzpostavljena je bila računalniška baza podatkov. Od leta 1993 je delo na tem področju postalo bolj sistematično v obliki raziskovalnega programa »Kasne posledice zdravljenja raka v otroštvu«, ki ga je financiralo ministrstvo za znanost. K sodelovanju smo pritegnili še druge zdravnike sodelavce in razširili raziskave. Ministrstvo za znanost je financiralo tudi štiri mlade raziskovalke, tri zdravnice in eno psihologinjo.

Od 2311 bolnikov, prijavljenih v Register raka Republike Slovenije (RRS) v letih 1968–2011, ki so zboleli zaradi raka v starosti do 16 let, je 1350 živih, od teh smo v program poznih posledic zdravljenja raka v otroštvu doslej vključili in vnesli v računalniško bazo podatke o 1140 bolnikih, ki so izpolnili 18 let, pri katerih so minila najmanj 3 leta od zaključenega zdravljenja. Vse te bolnike spremljamo na Onkološkem inštitutu z rednimi pregledi.

Med 2311 bolniki, mlajšimi od 16 let, ki so zboleli zaradi raka v letih 1968–2011 (registrirani v RRS), smo ugotovili 198 sekundarnih malignih tumorjev pri 153 bolnikih. Z opazovalno dobo njihova incidenca narašča in je po 25 letih dosegla 12,6 odstotka.

Naše dosedanje izkušnje in izkušnje drugod jasno utemeljujejo potrebo dosmrtnega 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 dosmrtno spremljanje vseh nekdanjih bolnikov, ki so zboleli v mladosti. Mi smo to zaenkrat razširili na bolnike nekaterih skupin rakavih bolezni, ki so zboleli v starosti do 30 let.

Rezultati analiziranih nekdanjih bolnikov, objavljeni v številnih publikacijah, vsi kažejo, da imajo nekdanji bolniki številne kasne posledice in da je dosmrtno spremljanje nekdanjih bolnikov in mladostnikov, ki so preživelih raka, potrebno tudi zaradi njihovega ugotavljanja z namenom načrtovanja izboljšav pri zdravljenju sedanjih in bodočih bolnikov, obolelih za rakom.

Bodoče zdravnike in posebno poglavje o kasnih posledicah zdravljenja raka je treba vključiti v pred- in podiplomski pouk na medicinski fakulteti.

Ta knjižica je namenjena dragim kolegom, ki v svojih ambulantah srečujejo bolnike. Vsak primer poznih posledic zdravljenja raka v otroštvu nam je bil do nedavna še neznanka. Odkrivali smo jih, ker smo se odločili za tak projekt. Ker ima vsak zdravnik bolnike s specifičnimi težavami, jim morda drugačne izkušnje pomagajo. Ker vem, da je takrat vsak bolnik v središču dogajanja, sem pomislila, da taka knjižica ne bi bila odveč.

Vsem, ki so sodelovali pri pisanju primerov, se iskreno zahvaljujem za njihovo pomoč.

*Izbrana poglavja so bila objavljena v strokovni reviji Onkologija, ki jo izdaja Onkološki inštitut v Ljubljani.*

Berta Jereb in Roman Korenjak

## Primer bolnice s sekundarnim tumorjem

Eden od 82 primerov, ki smo jih doslej registrirali med našimi ozdravljenimi od raka v otroštvu.

Med poznimi posledicami, ki jih ugotavljamo pri tistih, ki so preboleli raka v otroštvu, so sekundarni tumorji ena izmed najtežjih. So tudi eden izmed razlogov, zakaj je potrebno doživljenjsko spremljanje nekdanjih bolnikov, ki so se zdravili zaradi raka v otroštvu ali mladosti, saj imajo pred seboj še dolgo življenje, tveganje za sekundarnega raka pa narašča s časom opazovanja. Po 35 letih od diagnoze prvega raka tveganje naraste na več kot 40 % (diagram 1). Ta podatek pove veliko, vsak izmed bolnikov pa ima svojo bolečo življenjsko zgodbo. Nekateri bolniki svojega drugega raka ne preživijo, saj je preživetje odvisno od vrste maligne bolezni; praviloma ni nič slabše kot pri prvi rakasti bolezni iste vrste. Pri nas je od 82 obolelih zaradi sekundarnega raka 56 preživelih.

Od teh jih je dva raka doživelo 66, tri raka 14, štiri in pet rakov pa po eden. Ker krivulje preživetja ne povedo vsega, kar se za njimi skriva, je morda prav, da se поблиže spoznamo vsaj z eno bolnico.

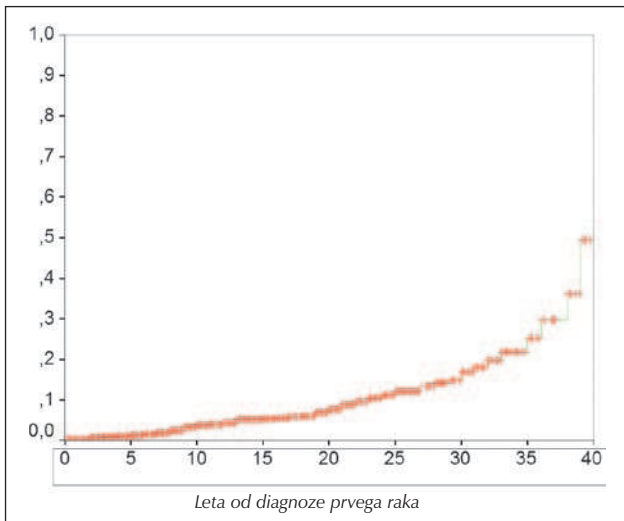


Diagram 1. Kumulativno tveganje za sekundarnega raka.

Dr. Marta Dremelj je to bolnico opisala že pred desetimi leti (1).

M. T., rojena 7. 6. 1972

Takrat petletna deklica je maja 1977 zbolela z bolečinami v sklepih. Zaradi suma, da gre za revmatoidni artritis, so jo zdravili s Pronisonom. Po manjšem začetnem izboljšanju so se težave še povečale.

Decembra 1977 je bila sprejeta na Pediatrično kliniko v Ljubljani zaradi suma, da gre za akutno levkemijo. Punkcija kostnega mozga je potrdila akutno limfoblastno levkemijo.

Rentgen stopal, kolen in zapestja je pokazal pasasta razredčenja, značilna za akutno levkemijo.

Od 12. 12. 1977 do 9. 1. 1978 je dobivala KT, in sicer kombinacijo Pronisona, Vincristina in Adriablastina. Kontrolna punkcija kostnega mozga 9. 1. 1978 je pokazala popolno remisijo. Zaradi akutnega vnetja leve parotidne žleze je bilo preventivno obsevanje glave odloženo do 1. 3. 1978. Od 1. do 16. 3. 1978 je prejela na glavo skupen odmerek 2400 cGy, v frakcijah po 200 cGy na dan (Teratron). Metotrexat intratekalno je prejela petkrat. Stabilizacijsko terapijo (Metotrexat per os) je dobivala do decembra 1980.

Pozneje je hodila na redne kontrolne preglede v ambulanto hematookološkega oddelka Pediatrične klinike v Ljubljani. Bolezen se ni ponovila.

Januarja 1986, osem let po remisiji ALL (stara je bila 13 let), je prišla na pregled zaradi bule pred levim uhljem, ki je rasla 14 dni. Klinično je bilo v predelu leve parotidne žleze tipati 10 x 10 cm veliko nebolečo izboklino, nepravilnih robov, trdno priraščeno na podlago. Povečanih bezgavk ni bilo tipati.

Opravljenе so bile naslednje diagnostične preiskave:

- tankoiželna biopsija tumorja, ki je pokazala dobro diferencirane maligne celice, hondrosarkom, lahko tudi osteosarkom;
- scintigrafija skeleta, kjer je bila vidna fiksacija v predelu tumorja, ostali skelet je bil b. p.;
- CT, ki je pokazal destrukcijo mandibule od angulusa do temporomandibularnega sklepa kot pri osteosarkomu; tumor je zajemal tudi mehka tkiva, se širil v foso pterigopalatino, uničeval stransko steno maksilarnega sinusa, navzgor je segal do baze lobanje;
- angiografija a. carotis je pokazala vidno dobro prekrvljenost tumorja, intraarterijska KT pa je bila zaradi krhkosti žil odsvetovana.

Oddaljenih zasevkov niso odkrili. Kirurg je menil, da tumor ni radikalno operabilen.

Deklica je 7. 2. 1986 začela dobivati KT po protokolu T-10, ki je vseboval Metotrexat v velikih odmerkih, Endoxan, Aktinomycin, Bleomycin, Adriamycin. Po prvih odmerkih Metotrexata najprej klinično, s scintigrafijo in citološko ni bilo večjega učinka KT, pozneje pa se je tumor klinično začel zmanjševati.

Deklica je bila 25. 6. 1986 operirana, odstranjena sta bila ramus leve mandibule in del angulusa. Operacija je bila makroskopsko radikalna.

Definitivni histološki izvid je bil: osteogeni sarkom brez mitotiske aktivnosti, običajnega tipa, učinek KT II., tumor dorzalno sega v resekcijski rob.



# Onkologija

Po posegu je nadaljevala zdravljenje po protokolu T-10 zaradi slabšega odgovora na KT (Bleomycin, Endoxan, Aktinomycin, Platixan, Adriamycin). S KT je prenehala decembra 1986.

Pozneje do ponovitve bolezni ni prišlo. Od leta 1988 hodi na kontrole v ambulanto za pozne posledice na Onkološkem inštitutu. Leta 1991 so ji naredili kirurško rekonstrukcijo mandibule levo z avtotransplantatom iz rebra. Počuti se dobro. Oktobra 1997 je rodila sina.

Ker se s tem zgodba ni končala, jo nadaljujem.

Na redni kontroli novembra 1998 je bilo desno v spodnji polovici vratu tipati 5 x 4 cm veliko bulo, ki je segala od podjezične kosti do klavikule. Tankoigelná biopsija tipljive bule je pokazala zasevek papilarnega karcinoma ščitnice v bezgavki. Leta 1999 sta bili narejeni totalna tireoidektomija in radikalna disekcija bezgavk desno na vratu. Pooperativno je bolnica prejela 150 mCi radioaktivnega joda 131 in nadaljevala zdravljenje z Eltroxinom.

Ob zadnji redni kontroli na Onkološkem inštitutu decembra 2008 ni bilo najti recidiva. Po zdravljenju zaradi levkemije leta 1978, ko je bila stara 6 let, po operaciji osteogenega sarkoma mandibule leta 1986, ko je bila stara 14 let, in po totalni tireoidektomiji leta 1999, ko je bila stara 24 let, Marina pravi, da se kar dobro počuti. Še vedno najtežje prenaša svojo debelost. Sicer pa ima poleg vidnih telesnih posledic zdravljenja treh rakavih bolezni še hipohromno anemijo, ki jo kontrolira z zdravljenjem z železom, in na UZ ugotovljene okvare srčne mišice, saj je prejela skupaj več kot 500 mg Adriamycina.

Kako pa je sicer potekalo njeno življenje? Kako je vse to prenašala?

Na pregledu na Onkološki inštitut je prvič prišla novembra 1988, stara 16 let. Vendar se ni mogla čisto ločiti od zdravnikov hematookološkega oddelka otroške klinike, kamor je še hodila na preglede. Na pogled je bila čedna mlada gospodična, kozmetični učinek operacije je bil dober. Imela pa je težave v šoli, zato je po drugem letniku pustila srednjo šolo. Kuharska šola je bila zanjo tudi fizično preveč naporna. Raje bi šla v službo. Tako se je zaposlila v domačem podjetju. Po nekaj letih se je leta 1994 le vpisala v srednjo trgovsko šolo in odprla je lastno trgovino. Šolanje je nadaljevala na komercialni šoli, saj sicer ne bi smela imeti trgovine. Dela je imela veliko, tožila je le o tem, da se ne more znebiti čezmerne telesne teže.

Vseeno je dokaj samozavestna, poročila se je in leta 1997 rodila sina. Bila je srečna. Pa se je le spet zapletlo decembra 1998, ko je stara 26 let že tretjič zbolela zaradi nove rakave bolezni.

Vse to je prenesla bolje kot njen mož, za katerega je leta 2001 na pregledu povedala, da se je vdal pijači. Zato se je leta 2004 ločila. Sedaj živi pri starših, s sinom, ki je star 11 let.

Sin ima dobre stike z očetom. Spet se je ujela, redi se ne več, morda je celo nekoliko shujšala. Že osem let je invalidsko upokojena, kljub vsemu pa se trudi, da bi opravila trgovsko šolo. Doma se ukvarja z različnimi hobiji, veze gobeline, riše na svilo in se aganzira v skupini sovrstnikov malih vitezov v domačem kraju.

Dvakrat je bila na pogovoru s psihologom. Prvič leta 1994, takrat je bila stara 22 let in je že doživela dve rakavi obolenji. Njen BIQ je bil 81, NIQ 88, CIQ 89 in upad mentalnih funkcij ocenjen na -25 %. Drugič je bila leta 2008, potem ko je doživela še tretjo rakavo bolezen in ločitev.

Psiholog jo med drugim opisuje kot skrbno in natančno.

Če ne uspe rešiti naloge, skuša ponavljati in popravljati.

Na koncu pa pravi takole: pri gospe so kognitivne motnje, očitno organske narave. Predvsem je opaziti prizadetost pri koncentraciji in pozornosti in s tem v zvezi je izraziteje zmanjšana neposredna zapornost, težje je tudi ločevanje med bistvenim in postranskim, hkrati pa je izrazito znižana sposobnost daljšega umskega in hkratnega storilnostnega napora. Zaradi navedenega test zazna pomemben sekundarni upad mentalnih funkcij (% MD = 31). Sicer smemo reči, da je njeno aktualno funkcioniranje na povprečni oz. boljše slabši povprečni ravni. Čustveno je razmeroma stabilna, čeprav se kažejo značilnosti rahlo v depresivno smer pomaknjene čustvovanja in povečane bojzani pred čustvenim predajanjem in prepuščanjem. Zato je mogoče sklepati na zastrtost čustvovanja oziroma obrambe v smislu zanikanja težav. To je lahko zanjo povsem ustrezno in koristno, saj se tako lažje spopriema z vsakdanjimi težavami na njej lasten način.

S psihološke strani je seveda težko z gotovostjo sklepati, kaj so vzroki za zmanjšanje njenih kognitivnih funkcij. Nedvomno je zaradi njihovega poslabšanja vedno znova prisiljena zniževati svoje življenjske cilje. Na drugi strani pa ima srečne osebnostne značilnosti, kakor smo jih opisali v psihološkem izvidu. Pomagajo ji, da se kljub zdravstvenim zapletom, ki se ponavljajo, nikakor ne predaja, ampak je ves čas zmerno optimistična. Ohranja in neguje notranje moči za krepitev lastne identitete, se pravi, za sprejemanje sebe take, kot je. Vse to ji je omogočilo, da se je prepoznala v skupini malih vitezov, kjer z ljudmi, ki so preživeli enako ali podobno izkušnjo, deli podporo.

## Vir

DREMELJ, Marta. Primer 2 : sekundarni osteogeni sarkom M. T., roj. 7. 6. 1972. V: Rak pri otrocih : zbornik. Ljubljana: Kancerološko združenje Slovenskega zdravniškega društva: Onkološki inštitut: Zveza slovenskih društev za boj proti raku, 1998, str. 98–99.

R. Kveder, M. Terčelj in B. Jereb

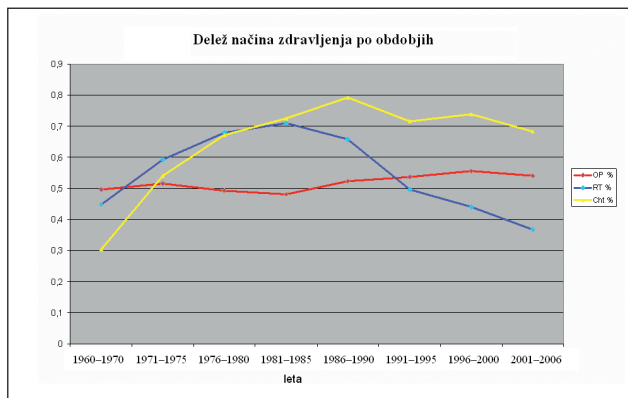
## Primer poznih posledic zdravljenja Hodgkinove bolezni v otroštvu

### Uvod

Z izboljšanjem rezultatov zdravljenja raka v otroštvu se zadnja desetletja posveča vedno več pozornosti poznim posledicam zdravljenja in bolezni ter kakovosti življenja preživelih (1). Čim intenzivnejše je zdravljenje, npr. kombinacija obsevanja s kemoterapijo, tem večje je tveganje za posledice. Zato je danes splošno sprejeto, da je treba otroke, ki so preživeli raka, spremljati do konca življenja (2, 3). Samo ozdravljenje ni dovolj!

Pred 4 desetletji je bila kirurgija bolj ali manj edina oblika zdravljenja raka. Takrat je bil ozdravljen otrok z rakom izjema. Pozneje se je operaciji pridružila radioterapija in po letu 1970 kemoterapija, ki je kmalu v mnogih primerih nadomestila obsevanje. Kirurgija pa je svoje mesto obdržala. Najintenzivnejšega zdravljenja so bili deležni otroci, ki so zboleli v letih 1975 do 1990 (diagram 1).

Izkušnje so pokazale, da pogostost posledic narašča z opazovalno dobo in da je obsevanje pomemben dejavnik za tveganje poznih posledic (4–11).



Diag. 1. Delež zdravljenja z operacijo, obsevanjem in sistemskim zdravljenjem s citostatiki.

S prikazom kliničnega poteka po sicer uspešnem zdravljenju Hodgkinovega limfoma želimo osvetliti težave, s katerimi se lahko soočijo nekateri bolniki. V prejšnji številki smo poročali o bolnici s sekundarnim rakom po zdravljenju raka v otroštvu, in zapisali smo, da je sekundarni rak ena izmed najtežjih posledic zdravljenja raka v otroštvu. Vendar je sekundarni rak v mnogih primerih ozdravljiv. Ob analizi današnjega primera pa se nam je porodilo vprašanje, ali niso posledice obsevanja na več organih, ki neustavljivo vodijo v kronično, težko popravljivo ali celo nepopravljivo stanje, še hujši in bolj zaskrbljujoč zaplet.

### Primer bolnice

H. B. je bila stara 11 let, ko se je leta 1975 zdravila zaradi Hodgkinove bolezni stadija III B. Zdravili smo jo s kemoterapijo po shemi MOOPP (Nitrogen Mustard, Oncovin, Procarbazin, Prednizon) s 3 cikli pred obsevanjem in s 3 cikli po njem ter z obsevanjem prizadetih predelov na vratu, v mediastinumu in paraaortnem predelu, do tumorskega odmerka 30 Gy. V obsevalnem polju je bil le rob medialnega dela obeh ledvic. Po končanem zdravljenju je bila redno na kontrolah na otroški kliniki in takrat do ponovitve bolezni ni prišlo.

Novembra 1986, takrat je bila stara 22 let, je bila med prvimi bolniki, ki so bili zdravljeni zaradi raka v otroštvu, povabljeni na Onkološki inštitut. Pri kliničnem pregledu smo potrdili posledice obsevanja vratu, ki je bil stanjšana zaradi atrofije mehkih tkiv. Laboratorijski izvidi, vključno z oceno delovanja hipofizne osi, so bili v mejah normale. Takrat je bila že poročena in mati dveh otrok, starih 2 in 4 leta. Kot tovarniška delavka je delala po 8 ur. Od takrat se je redno pregledovala v Ambulanti za pozne posledice zdravljenja raka Onkološkega inštituta, najmanj enkrat na leto.

Decembra 1988 je imela zaradi intraepitelijskega karcinoma materničnega vratu narejeno konizacijo, zato je imela redne kontrole pri ginekologu.

Aprila 1989 so jo zaradi pogostih ledvenih bolečin prvič napotili k nefrologu. Že takrat je navajala oteklino gležnjev, stopal in obraza. S preiskavami so kot razlog za otekanje izključili ledvično bolezen. Ledvično delovanje je bilo normalno. UZ ledvic pokazal še normalno velike ledvice, rahlo valovitih kontur s spremenjenim parenhimom, ki je bil neenakomerno širok, mestoma celo zadebeljen (do 2,5 cm) in normalno ehogen. Desni votlinski sistem je bil nekoliko dilatiran. Pozneje razen že omenjenih bolečin v ledvenih predelih ni imela drugih težav, zato se ni več oglasila v nefrološki ambulanti. V začetku leta 1994 so se ledvene bolečine okrepile, prebolela je tudi nekaj okužb spodnjih sečil. Maja tega leta se je spet oglasila na kontrolnem pregledu, predvsem zaradi suma, da ima morda vaskularno okvaro ledvic po obsevanju. Med zdravljenjem Hodgkinovega limfoma je bil domnevno obsevan tudi predel ledvic. Pri pregledu je imela mejno vrednost krvnega tlaka (140/90 mm Hg). Ledvični retenti so bili še v mejah normale, kreatininski očistek prav tako. V seču sta bila prisotni še blaga proteinurija in mikrohematurija. Ponovljeni UZ ledvic je pokazal še normalno velike ledvice, rahlo valovitih kontur s spremenjenim parenhimom, ki je bil neenakomerno širok in že hiperehogen. Nefrolog domneve o vaskularni ledvični okvari zaradi obsevanja z osnovnimi laboratorijskimi preiskavami in UZ ledvic ni mogel v celoti potrditi, čeprav je to možnost dopustil kot zelo verjetno. Zaradi občasno zvišanega krvnega tlaka (tudi do 180/110 mm Hg) ji je ginekolog ukinil kontracepcijske tabletko in tlak se je kmalu znižal.

Leta 1995 se je razvila blažja hipotireoza. Ob jemanju ene

tablete Vobenola na dan je bila evtireotična. Rentgensko slikanje ledvene in križne hrbtenice, ki so ga napravili zaradi pogostih ledvenih bolečin, je pokazalo deviacijo ledvene hrbtenice. Presodili so, da so bile bolečine verjetno povezane s to spremembo, zato so ji svetovali fizioterapijo.

Leta 1997 je prišla zaradi slabega počutja, utrujenosti, pogostejših glavobolov in ledvenih bolečin na predčasno kontrolo v onkološko ambulanto. Povedala je, da svojega dela ne more več normalno opravljati. Pri pregledu so ji izmerili zvišan krvni tlak (165/105 mm Hg). Predpisali so ji enalapril. S tem ukrepom se je krvni tlak pomembno znižal (120/90 mm Hg), počutila se je precej bolje in spet je začela normalno delati v tovarni.

Potem se je prvič udeležila skupinskega srečanja. S srečanji skupine vrstnikov je nadaljevala in se vključila v aktivnosti fundacije Mali vitez.

Leta 1999 je bila na skupinski rehabilitaciji v zdravilišču, kjer ji je zdravnik posvetil posebno pozornost zaradi nikotinske krize, ki se je reaktivirala po daljši abstinenci od kajenja, in zaradi bolečin v ramenih in komolcih. Z zdravljenjem je izšla iz krize, bolečine so prenehale in odšla je brez želje po nikotinu.

Marca 1999 so v nefrološki ambulanti prvič odkrili porast dušičnih retentov (sečnina 12,1 mmol/L in kreatinin 109  $\mu$ mol/L). Proteinurije še ni bilo. Vsa ta leta so se še vedno pojavljale okužbe spodnjih sečil, tudi po večkrat na leto. V letu 1999 se je povprečni krvni tlak nekoliko zvišal in vrednosti so bile od 140/80–160/90 mm Hg. Decembra 2000 se kljub jemanju enalapila krvni tlak nenadoma zvišal na 190/110 mm Hg. V tem času so se pojavili napadi hitrega utripanja srca z občutkom palpitacij, pri tem jo je tiščalo v vratu in v glavi. Med napadi se je pojavljala tudi rdečica obraza. Sama si krvnega tlaka ob teh napadih ni merila, pri osebnem zdravniku pa je bil celo 220/110 mm Hg. Konec februarja je bila ob enem od takih napadov pregledana tudi na IPP. Od takrat je jemala večje odmerke enalapila, dodali pa so še metoprolol. Zaradi perzistentnih težav je bila v marcu 2001 za teden dni hospitalizirana v KO za nefrologijo v UKC Ljubljana. S preiskavami so izključili feokromocitom. UZ ledvic je pokazal zmanjšano in povsem kronično spremenjeno desno ledvico (vzdolžni premer 7,5 cm, ob zadnjem UZ leta 1999 je merila 9 cm), neravnih kontur z neenakomerno debelim parenhimom in še normalnim RI. Leva ledvica je ravno tako imela neravne konture, dolga je bila 10,3 cm in je imela neenakomerno širok, hiperehogen parenhim z RI med 0,69 in 0,73. Stenoze ledvične arterije takrat ni bilo, čeprav je bila hitrost že nekoliko povečana (do 1,5 m/s). Sekvenčna scintigrafija je prikazala hipofunkcijo desne ledvice, ki je k skupnemu očistku prispevala le 5 %. Na očesnem ozadju so se že videle hipertenzivne spremembe v smislu hipertenzivne retinopatije II. stopnje. UZ srca ni prikazal hipertrofije levega prekata. 24-urno merjenje krvnega tlaka je pokazalo, da ni nočnega znižanja. Ledvično delovanje je bilo zmanjšano v območju kronične ledvične bolezni 2. do 3. stopnje (serumski kreatinin 169  $\mu$ mol/L). Proteinurije še vedno ni bilo.

Glede na številne pozne posledice zdravljenja Hodgkinove bolezni v otroštvu so ji to leto priporočili oceno invalidnosti za zaposlitev po 4 ure.

Do leta 2003 je bilo stanje dokaj stabilno, tudi ledvično delovanje se ni slabšalo. Krvni tlak ji je obdobjno zanihal. Enalaprilu so dodali karvedilol.

Leta 2003 je že delala s skrajšanim delovnim časom, po 4 ure. Kljub temu je bila večkrat utrujena, občasno je imela težave z dihanjem. Pogosteje je imela tudi hujše bolečine

v križu in občutila je mravljinčenje spodnjih okončin. Krvni tlak ji je kljub dvotirnemu antihipertenzivnemu zdravljenju občasno narasel do 180/110 mm Hg.

Leta 2005 so ji ugotovili blago anemijo in protruzijo diska v nivoju L4–L5 centralno ter spondilartrozo prehoda L–S. Leto 2006 ob rednih ginekoloških pregledih ni bilo posebnosti. Zaradi izostale menstruacije so ji za ureditev cikla predpisali hormonsko zdravljenje. Zaradi glavobolov jo je pregledal nevrolog in ugotovil migreno z avro. Predpisano zdravljenje ji je pomagalo.

Septembra 2006 je bila zaradi neurejenega krvnega tlaka znova hospitalizirana v KO za nefrologijo. Pri pregledu ob sprejemu je bil krvni tlak 220/110 mm Hg. S preiskavami niso potrdili večjega poslabšanja kronične ledvične bolezni, ki je bila še vedno v območju 2. do 3. stopnje (kreatininski očistek 64 ml/min, serumski kreatinin 173  $\mu$ mol/L). Z UZ in dopplersko preiskavo so potrdili sfrknjeno desno ledvico in prvokrat so ugotovili 50- do 70-odstotno stenozo leve ledvične arterije. S sonografijo vratnih arterij so prikazali difuzne naplavitve na obeh skupnih vratnih arterijah, na desni podključni arteriji, brahiocefalnem trunkusu in v bulbosih obeh vratnih arterij ter hemodinamsko pomembno stenozo (70 %) na razcepišču desne skupne vratne arterije. Spremembe niso bile značilne za aterosklerozo ali arteriitis, pripisali pa so jih domnevni hiperplaziji kot posledici obsevanja tega predela. Na očesnem ozadju hipertenzivnih sprememb niso ugotovili. Pri UZ srca še vedno ni bilo hipertrofije levega prekata. So pa z UZ našli znake minimalne mitralne in trikuspidalne insuficience. Antihipertenzivno zdravljenje so ob odpustu iz bolnišnice spremenili, in sicer so ji priporočili nifedipin s podaljšanim sproščanjem (Adalat oros) ter karvedilol (Dilatrend). Takrat je prejela tudi antipemik (fluvastatin), urikozurik (alopurinol) in zaradi dolgoletne hipotiroze levotiroksin (Euthyrox).

Leta 2008 se je predčasno oglasila na kontrolnem pregledu zaradi enomesečnega otekanja nog, zgornjega dela trebuha in obraza ter hitre zasoplosti. Občutek težke sape in tiščanja v prsih se je pojavljal tudi ponoči. Zvišane telesne temperature ni imela. Rentgen pljuč je pokazal poudarjena hilusa in zadebeljene stene bronhijev z redistribucijo krvnega obtoka v zgornje predele. Pri spirometriji so ugotovili naslednje parametre: VC 68 %, FEV1 70 %, FEF 25–75 %, VC 70 %; po ventolinu povečanje VC za 12 %, FEV1 za 13 %. Pulmolog ji je zaradi tega predpisal Berodual po 2 vdihaja pp, zaradi novonastalega šuma nad srcem pa ji je priporočil tudi pregled pri kardiologu. Zaradi povečanih SR in CRP so priporočili še pregled pri infektologu. V tistem času so ugotovili poslabšanje ledvičnega delovanja (kreatinin 217  $\mu$ mol/L) ob normalnem laboratorijskem izvidu seča in sideropenično hipohromno anemijo (Hb 108 g/L).

Ugotovili smo tudi začetno sladkorno bolezen tipa II, ki jo je bilo mogoče uravnati z dieto.

Pregled pri kardiologu marca 2008 je potrdil poslabšanje stanja srca. UZ srca je takrat prvič pokazal manjšo votlino levega prekata z zadebeljeno steno. Ocenjeni sistolični tlak v desnem prekatu je bil višji kot pri prejšnji preiskavi (43 mm Hg + CVP). Moteno je bilo diastolično delovanje levega prekata, in sicer je bilo 2. stopnje.

Maja istega leta je bila tretjič hospitalizirana na KO za nefrologijo. Na oddelek so jo napolili iz IPP, ker je znova prišlo do iztirjenja arterijske hipertenzije, znakov srčnega popuščanja, poslabšanja kronične ledvične bolezni (kreatinin 312  $\mu$ mol/L) s hiperkaliemijo in do presnovne acidoze. Med hospitalizacijo so poslabšanje pripisali napredovanju stenozе leve ledvične arterije, kar so potrdili z angiografijo (našli so 90-odstotno

ostialno stenoza na sicer nežni ledvični arteriji). Uspešno so napravili dilatacijo in stentiranje, pri čemer se je krvni tlak pomembno znižal, tako da so lahko ukinili vsa antihipertenzivna zdravila. Po posegu se je pojavila poliurija, ki je dodatno potrdila uspešnost interventnega posega. Ledvično delovanje pa se ni izboljšalo. Zaradi perzistentne bicitopenije so napravili punkcijo in biopsijo kostnega mozga. S preiskavo so izključili ponovitev Hodgkinovega limfoma in potrdili zgolj reaktivne spremembe z limfoidno hiperplazijo. Našli pa so tudi pleomorfní adenom leve obušesne slinavke. Operacijo so po posvetu z onkologom začasno odložili. Zaradi ugotovljenih sprememb na vratnih žilah jo je pregledal tudi angiolog. Kontrolni UZ vratnih arterij je potrdil hemodinamsko pomembne stenoze leve zunanje karotidne arterije in skupne desne karotidne arterije, ki so jih spet pripisali posledicam obsevanja. Priporočili so angiografijo vratnih arterij. Odpustili so jo z normalnim krvnim tlakom in nekoliko boljšim ledvičnim delovanjem kot ob sprejemu (kreatinin 257  $\mu\text{mol/L}$ ).

Junija 2008 so ji v desno karotidno arterijo vstavili stent. Za poseg na levi strani se takrat še niso odločili. V juliju in avgustu 2008 je bila hospitalizirana v KOPA na Golniku, ker je imela že ob manjšem naporu dispnejo in ji inhalacije Beroduala niso pomagale. Ugotovili so lažjo restriktivno ventilatorno motnjo in zmanjšano difuzijsko kapaciteto pljuč z blago arterijsko pljučno hipertenzijo. Na CT toraksa z visoko ločljivostjo so ugotovili konstruktivni bronhiolitis. Z bronhoskopijo niso niti histološko niti z BAL-om uspeli potrditi suma, da gre za aktivno vnetje. Predlagano odprto biopsijo pljuč je bolnica odklonila.

Ob ponovnem pregledu v pulmološki ambulanti v UKC je bilo ugotovljeno, da ima bolnica že dlje časa enake parametre pljučnega delovanja – blaga restriktivna ventilatorna motnja, brez dinamike skozi vsa leta rednih kontrol. Po UZ srca so ugotovili, da ima arterijsko pljučno hipertenzijo (38 mm Hg v desnem prekatu + CVP) že v mirovanju. Zmanjšana difuzijska kapaciteta je bila deloma tudi posledica blage sideropenične hipohromne anemije. Ob vseh teh rezultatih dispneja še vedno ni bila dokončno opredeljena, zato smo naredili tudi ergospirometrijo in pozneje še perfuzijsko scintigram miokarda s Tc. V EKG smo registrirali dinamiko veznice ST, ki je bila značilna za ishemijsko srčne mišice. Bolnica je v nadaljnji diagnostični obravnavi obolenja koronarnega žilja, najverjetneje v sklopu hiperlipidemije in neurejene arterijske hipertenzije. Nefrolog jo je znova pregledal po obravnavi pri pulmologu. Ugotovil je komaj opazno izboljšanje ledvičnega delovanja. Potrdil je precejšnje pomanjkanje funkcionalnega železa. Potrdil je tudi razvoj sekundarnega hiperparatiroidizma in začel z zdravljenjem. Konec septembra 2009 so ji odstranili adenom leve obušesne slinavke. Vmes se ji je spet zvišal krvni tlak, tako da je začela dobivati perindopril, karvedilol in amlodipin. S tem je lahko vzdrževala normalen krvni tlak. Na pregledu v nefrološki ambulanti decembra 2008 je bil 125/79 mm Hg. Ledvično delovanje se ni dodatno poslabšalo (kreatinin 231  $\mu\text{mol/L}$ ).

Pri zadnjem pregledu v nefrološki ambulanti marca 2009 so bile njene glavne težave bolečine, ki so se selile po različnih sklepih in jih je spremljala tudi oteklina. Nefrolog je pomislil na asimetrični poliartritis, ki bi bil lahko posledica gihta ali psevdogihtha. Izključil je seropozitivni revmatizem. Ledvično delovanje je ostalo na enaki ravni (kreatinin 239  $\mu\text{mol/L}$ ). Ker smo pri bolnici potrdili okvaro številnih organov (srce, ledvice, pljuča, vratne žile), do česar je prišlo zaradi zdravljenja Hodgkinove bolezni v otroštvu, in ker ni bilo pričakovati izboljšanja stanja, smo priporočili invalidsko upokožitev.

Tako ima bolnica pri 45 letih, po zdravljenju Hodgkinove bolezni pred 34 leti, naslednje posledice z diagnozami:

- kronična ledvična bolezen 3. stopnje zaradi verjetne obsevalne bolezni ledvic
- sfrknjena desna ledvica
- sekundarna (renoparenhimska in renovaskularna) arterijska hipertenzija
- stanje po PTA in stentiranju stenoze leve ledvične arterije
- stanje po rekurentnih okužbah sečil
- sekundarni hiperparatiroidizem
- kombinirana anemija
- hipotiroza, zdravljena z Euthyroxom
- stanje po operaciji karcinoma *in situ colli uteri*
- stanje po odstranitvi pleomorfnega adenoma leve obušesne slinavke
- sladkorna bolezen tipa II, dieta
- hipertenzivna bolezen srca, pljučna hipertenzija
- obstruktivni bronhiolitis
- restriktivne motnje ventilacije
- obojestranske stenoze karotidnih arterij zaradi žilnih sprememb po obsevanju
- stanje po PTA in po vstavitvi stenta v desno karotidno arterijo

## Sklep

Primer, ki smo ga danes predstavili, še zdaleč ni osamljen. Analize zdravljenja otrok zaradi raka so pokazale, da s časom opazovanja naraščajo ugotovljene pozne posledice (6, 7). Ker so bile tudi naše izkušnje podobne (12, 13, 14, 15), smo že nekaj časa prepričani, da je treba bolnike, ki so doživeli raka v otroštvu, spremljati do konca življenja, če želimo pravočasno prepoznati kronične, težko popravljive bolezenske okvare posameznih organov in preprečiti invalidnost. Da je to res pomembno, kaže analiza poteka bolezni naše bolnice. Kljub rednemu in natančnemu spremljanju se je domala neopazno v celoti razvil pozni obsevalni nefritis (proteinurija, zmanjšanje glomerularne filtracije, hipertenzija, stenoza ledvične arterije, kronična trombotična mikroangiopatija). Bolnici grozi končna ledvična odpoved in potreba po nadomestnem zdravljenju.

Zaradi dispneje ob naporu je bila pregledana pri različnih pulmologih. Ob diagnostičnih postopkih ugotavljanja vzroka dispneje je imela tudi biopsijo pljuč, narejeno z bronhoskopijo, ki pa ni ničesar pokazala. Zaradi suma, da gre za intersticijski proces neznanega vzroka, so ji predlagali odprto kirurško biopsijo, vendar jo je bolnica odklonila. Odprta biopsija pljuč bi bila za bolnico s polimorbidnostjo preveč tvegana in nepotrebna. Pri bolnici je bila ob prvi kontroli po koncu zdravljenja ugotovljena restriktivna ventilatorna motnja srednje težke stopnje z zmanjšano difuzijsko kapaciteto pljuč, vendar skozi vsa leta kontrole ni imela znakov napredovanja. Žal nismo imeli rezultatov vseh preiskav pljučnega delovanja, v katerih je bilo razvidno, da ni prišlo do poslabšanja restriktivne ventilatorne motnje niti do napredovanja suma, da gre po slikovni diagnostiki za pljučno fibrozo ali bronhiolitis. Pred takšno invazivno in za bolnico preveč tvegano preiskavo je treba pregledati tudi druge možne vzroke dispneje. Že v anamnezi je imela dispnejo ob naporu s tiščanjem v prsnici. S preiskavami smo potrdili angino pektoris z nizkim pragom. Dispneja ob naporu tako ni bila samo posledica arterijske pljučne hipertenzije ob naporu, ampak tudi angine pektoris z nizkim pragom.



Danes je težko soditi, ali bi se takrat dalo izogniti obsevanju ledvic ali vsaj zmanjšati breme obsevanja, ne da bi pri tem tvegali neuspešno zdravljenje Hodgkinove bolezni. Je pa lahko opozorilo za vsakogar, ki odloča o tem načinu zdravljenja, da je tveganje za nepopravljivo pozno okvaro zelo veliko in da je treba storiti vse, da takšno tveganje zmanjšamo. Z razvojem novih načinov zgodnejšega odkrivanja raka in sodobnejšega zdravljenja so današnji bolniki nedvomno v prednosti. Pri mnogih se obsevanje lahko opusti in pri zgodnjem odkritju raka se uporabijo blažji načini zdravljenja. Pri napredovalih stanjih bolezni pa moramo, žal, za preživetje bolnika še vedno uporabiti kombinacije metod s povečanim tveganjem za pozne posledice. Na vprašanje, kako ravnati v teh primerih, ni zelo preprosto odgovoriti. Parcialno, čeprav skrbno in na videz dovolj natančno obravnavanje posameznih specialistov očitno ne zagotavlja pravega uspeha pri preprečevanju posledic zdravljenja raka na posameznem organu. Kaj bi prinesla drugačna organizacija obravnavanja takšnih bolnikov, morda s tesnejšim sodelovanjem v posebni ambulanti, ni lahko napovedati. Vsekakor bi tako lahko hitreje, verjetno bolje in tudi ceneje obravnavali več bolnikov. Ali bi s tem lažje, predvsem pa pogosteje dosegli cilje, na katere smo opozorili v uvodu, ne vemo. Prepričani pa smo, da bi bilo to dobro preizkusiti! Kako to izpeljati v današnjih razmerah urejanja zdravstvenih problemov, pa je že druga pesem.

## Viri

1. Pohar Perme Maja, Jereb Berta, Trends in survival after childhood cancer in Slovenia between 1957 and 2007. *Pediatric Hematology and Oncology* 2009; 26: 275–286.
2. Jereb Berta. Model for longterm -follow-up of survivors of childhood cancer. *Med Pediatr Oncol* 2000; 34: 256–258.
3. www.cancer.gov US National Institutes of Health; Common Terminology Criteria for Adverse Events v 3.0 (CTCAE) August 9, 2006.
4. Jazbec Janez, Ečimović Patricija, Jereb Berta. Second neoplasms after treatment of childhood cancer in Slovenia. *Pediatric blood & cancer*, 2004; 42 (7): 574–581.
5. Velenšek Prestor Veronika, Mazič Uroš, Rakovec Peter, Demšar Damjan, Kržišnik Ciril, Jereb Berta, Benedik - Dolničar Majda, Anžič Jožica. Okvara srca po zdravljenju raka v otroštvu. *Onkologija* 2006; X (2): 81–84.
6. Smith M, Hare ML. An overview of progress in childhood cancer survival. *J Ped Oncol Nurs* 2004; 21: 160–164.
7. Bleyer WA. The impact of childhood cancer on the United States and the world. *Ca: Cancer J Clin* 1990; 40: 355–367.
8. Jazbec Janez. Sekundarne neoplazme po zdravljenju raka v otroštvu. *Onkologija* 2004; VIII (2): 46–48.
9. Balažič Jože, Frković - Grazio Snježana, Jereb Berta. Cardiac death 25 years after succesfull treatment for Hodgkin's disease. V: Balažič Jože (ur.). *Advances in alcohol, drug and driving research and free topics*. Ljubljana: Institute of Forensic Medicine, Medical Faculty, 2008: 96–97.
10. Velenšek Prestor Veronika, Mazič Uroš, Kržišnik Ciril, Demšar Damjan, Jazbec Janez, Jereb Berta. Cardiac damage after treatment of childhood cancer : a long-term follow-up. *BMC Cancer* 2008; 8: 141-1-141-8.
11. Zadravec - Zaletel Lorna, Bratanič Nevenka. Hipogonadizem po zdravljenju raka v otroštvu. *Onkologija* 2006; X (2): 85–91.
12. Jereb Berta. Dolgoročni pogled na posledice raka v mladosti. *Onkologija* 2006; X (2): 72–74.
13. Kveder R. Pozne okvare ledvic po zdravljenju raka v otroštvu. Rak pri otrocih in mladostniki. Seminar in memoriam Dušana Reje 2006; 14: 92–102.
14. Kveder Radoslav, Jereb Berta, Dremelj Marta. Late consequences on renal function in long term childhood cancer survivors. *Pediatric blood & cancer* 2006; 47 (4): 495–496.
15. Terčelj - Zorman Marjeta, Zadravec - Zaletel Lorna, Jereb Berta. Late pulmonary sequelae after treatment of childhood cancer. V: *SIO abstract book 2008*. [S. l.]: Wiley InterScience, cop. 2008: 208–209.

J. Balažic, A. Vogrin in B. Jereb

## Primer pozne smrti po zdravljenju meduloblastoma

### Uvod

Tveganje za posledice po zdravljenju raka v otroštvu narašča z leti opazovanja (1). Ker je bolnike težko slediti, je le malo znanega o tem, kako živijo 30 ali 40 let po zdravljenju. Pozne posledice zdravljenja kot vzrok smrti so redke. Verjetnost, da bo bolnik po zdravljenju raka umrl zaradi okvare srca ali pljuč, je manjša od 1 % (1, 2). Tveganje za smrt zaradi posledic zdravljenja povečujejo obsevanje, alkilirajoči agensi, epidopifilotoksini in sekundarni tumorji. Zaradi primarne bolezni umre okoli 70 % bolnikov. Eden od vzrokov, da imamo pri mrlškem ogledu kot vzrok smrti tako redko navedene pozne okvare zaradi zdravljenja, je lahko tudi pomanjkanje znanja. S problemom poznih posledic zdravljenja raka v otroštvu se soočamo šele zadnja desetletja, ko se je preživetje teh bolnikov izboljšalo in jih zdaj preživi že okoli 75 % (2). Ogladniku umrlega, za katerega se ve, da se je zdravil zaradi raka, je najbližja misel, da je tudi umrl zaradi raka. Zato se pod navedenim vzrokom smrti »rak« lahko skriva tudi kaj drugega. Leta 1986 je bila na Onkološkem inštitutu ustanovljena ambulanta za ugotavljanje poznih posledic zdravljenja raka v otroštvu, kar omogoča, da pozne posledice zdravljenja raka v otroštvu lahko sledimo do konca življenja (3). Ker je Slovenija majhna dežela in se bolniki iz vse Slovenije lahko odzovejo vabilom za preglede, tako dejavnost lahko organiziramo. Če se ne odzovejo, podatke o preživetju ali smrti dobimo na Registru Raka Slovenije.

Prikazujemo primer nenadne smrti, zaradi katere je bila uvedena sodna obdukcija. Obdukcije zaradi poznih posledic zdravljenja so izjemno redke (4–7), zato tudi o patohistoloških spremembah okvarjenih organov ni veliko zapsanega. Večinoma gre za bolnike, ki so zaradi tumorja umrli razmeroma kmalu po končanem obsevanju. Med 34 otroki z možganskim tumorjem, ki so prejeli obsevanje možganov z več kot 40 Gy, se je pri obdukciji pokazalo, da je po 5 mesecih prišlo do demielinizacije, po 1 letu do nekroze možganov in po več kot 60 mesecih do kalcifikacije. Žilne spremembe, npr. zadebelitev sten in tromboza, nakazujejo ishemično možgansko kap kot pozno posledico okvare po obsevanju (5).

Z anketo med preživelimi, pri katerih je minilo več kot 5 let od končanega zdravljenja levkemije (4828 anketiranih) in od zdravljenja možganskega tumorja (1871 anketiranih), so ugotovili pomembno povečano tveganje za možgansko kap pri tistih, ki so imeli obsevane možgane z več kot 30 Gy, še bolj pa pri tistih z več kot 50 Gy (8).

**Namen** tega prispevka je opozoriti na pozne posledice zdravljenja meduloblastoma pri odraslem bolniku, čeprav se ta tumor pojavlja predvsem v otroštvu.

### Opis primera

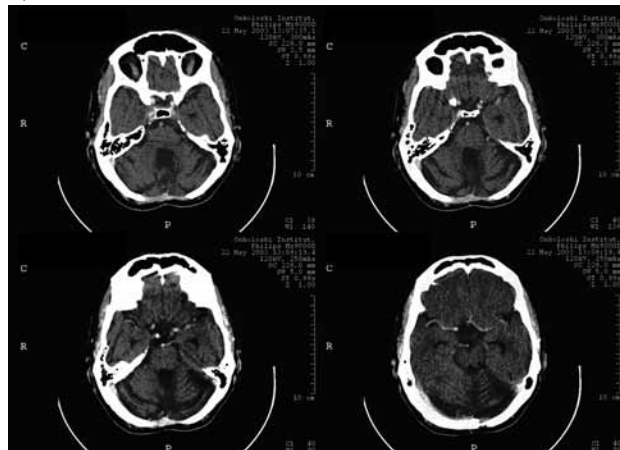
Bolnik, rojen leta 1960, se je leta 1987, ko je bil star 27 let, zdravil zaradi meduloblastoma v zadnji možganski kotanji.

Po popolni kirurški odstranitvi tumorja in ko CT ni pokazal ostanka, je bil obsevan. Prejel je 36 Gy na celotno živčevje in dodatnih 16 Gy na zadnjo kotanjo. Obsevali so ga 5-krat na teden; po 6 tednih je 21. 7. 1987 obsevanje končal. Po končanem zdravljenju je bil še vedno ataktičen, imel je parezo desnega facialisa in dvojni vid.

Na rednih letnih kontrolah na Onkološkem inštitutu do leta 1996 niso ugotavljali sprememb, CT glave ni kazal znakov za recidiv, biokemične preiskave, preiskave krvi in vrednosti ščitničnih hormonov so bile v mejah normale.

Pri bolniku je bila od leta 1996 do 2003 pri vsakem zagonu nevrološke simptomatike

(psihoorganska spremenjenost) opravljen CT glave po aplikaciji i.v. kontrastnega sredstva. Pri vseh preiskavah, ki so bile na narejene v možganovini, razen že obstoječih pooperativnih in poobsevalnih sprememb v posteriorni fosi, ni bilo videti znakov za recidiv ali drugih patoloških sprememb (slika 1).



Slika 1. CT preiskava glave maj, 1999.

Junija 1996 se je bolnik spremenil, postal je nekritičen, pozabljiv, slabše krajevno in časovno orientiran, z motnjami spomina, pešal mu je vid (»slep na desno oko, na levo slabše vidi«). Na nevrokirurškem oddelku, kamor je bil sprejet, so ugotovili zoženo vidno polje, na CT-ju so ugotovili 4 x 5 cm velik tumor supraselarno, obojestransko supratentorialni hidrocefalus. MRI je pokazal obsežno pooperativno atrofično spremembo in supraselarno tumor, velik 4 x 5 x 4 cm, ki je segal tudi v stranske ventrikle. Kirurgi se niso odločili za ponovno operacijo.

Bolnik je bil premeščen na Onkološki inštitut, kjer so ga zdravili s kemoterapijo: karboplatin (2-krat 300 mg v infuziji) in Vepezid (4-krat 100 mg v infuziji), vsake 3 tedne, 4-krat. Predel recidiva tumorja so tudi dodatno obsevali (33 Gy,

2-krat na dan po 9,5 Gy). Že po drugem ciklu se je bolnik počutil bolje, postal je urejen, izboljšal se mu je vid. Po 4. ciklu CT ni več pokazal tumorja, ampak le obsežne atrofije malih možganov.

Na rednih kontrolah leta 1997 je bil bolnikov nevrološki status enak kot pred ugotovitvijo recidiva tumorja. Niti klinično niti na CT-ju ni bilo znakov za recidiv. Ščitnični hormoni in biokemične preiskave so bili normalni.

Tudi pri zadnjem CT-ju 23. 5. 2003, pri katerem je bila nevrološka simptomatika polno izražena, v možganovini, poleg že opisane cerebelarne atrofije in lokalno širšega 4. ventrikla ni bilo znakov za recidiv ali drugih patoloških formacij (slika 2). Maja 1998 je bolnik na pregledu povedal, da ima občasno glavobol, ki traja 2 dni, potem pa se umiri. Z nevrološko preiskavo, laboratorijskimi izvidi in s CT-jem niso ugotovili recidiva tumorja, tudi ob naslednjih kontrolah je bilo stanje nespremenjeno.

Februarja 1999 je bolnik po nenadni bolečini v zatilju zaspal. Mati ga je 2 dni še lahko zbudila, naslednje dni pa ne več. Marca 1999 je bil premeščen za nadaljnje preiskave zaradi zožene zavesti. Pri pregledu na nevrološki kliniki je bil somnolenten, afazičen, nevrološki status je bil od zadnjega pregleda nespremenjen. CT je pokazal obsežne atrofične spremembe malih možganov s širšim 4. ventrikulom. Recidiva tumorja niso ugotovili. V likvorju tudi tokrat ni bilo malignih celic, zvišane pa so bile beljakovine (0,49 in glikoza 3,7). To bi po mnenju nevrologa lahko pomenilo vaskularni incident, vendar je klinična slika govorila proti obsežnejši leziji. Po antiedematoznem zdravljenju se je stanje izboljšalo. Po odpustu se je zdravljenje še nadaljevalo s kortikosteroidi (1 teden po 16 mg medrola, nato 1 teden po 8 mg). Zoženje zavesti je ostalo nepojasnjeno in bolnik je bil naročen na kontrolo čez pol leta.

Januarja 2000 je bil nevrološki status nespremenjen, bolnik je občasno imel glavobole in je bil utrujen. Februarja 2000 je bil znova somnolenten. Znakov za recidiv ni bilo, zato se je nadaljevalo zdravljenje s kortikosteroidi.

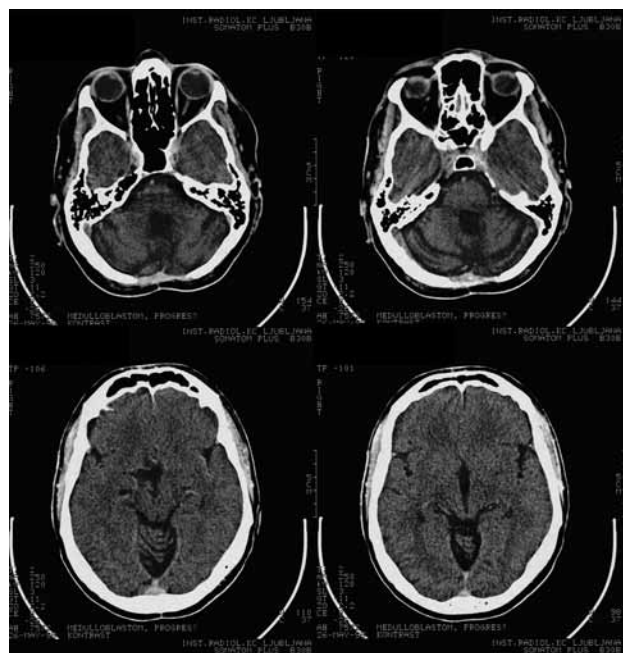
Maja 2000 je bil bolnik sprejet v psihiatrično bolnico zaradi vidnih halucinacij in vedenjskih sprememb. Prejemal je 8 mg deksametazona na dan in majhne odmerke Haldola, Distranevrina in Mellerila 75 mg.

Junija 2000 je bil sprejet na Onkološki inštitut. Kontakt z njim ni bil možen, ugotovljena je bila aspiracijska pnevmonija. Zdravili so ga z antibiotiki, kortikosteroidi so bili ukinjeni, zaradi agresivnega obnašanja je dobival Haldol. Po nekaj dnevih se je umiril. Še vedno je bil občasno neorientiran, kontakt z njim pa je bistveno boljši. Postal je pokreten, čeprav še precej nemiren, po oddelku je hodil brez cilja, vendar je bil vdoljiv in je odgovarjal na vprašanja.

Ocenili so, da obstaja možnost, da gre za psihotično reakcijo na kortikosteroide. Zato so pri znakih zvišanega intrakranialnega tlaka predpisali Manitol in Lasix, kortikosteroide pa le v najmanjših odmerkih. Priporočili so psihiatrično zdravljenje: Distranevrin in majhne odmerke Haldola.

Bolnik je bil znova sprejet maja 2003. Spet je postal zmeden, ni vedel sam zase, šel je iz hiše, našli so ga policisti. Po 2 dneh zmedenosti se je stanje normaliziralo. Mati je povedala, da ni bil na kontroli pri psihiatru, da jemlje neka zdravila, a ne ve katera, menda za zbistritev. Živel je sam v garsonjeri, v službo ni hodil, ni imel glavobolov, ni bruhal. Nevrološki status je bil kot ob prejšnjih kontrolah, CT je pokazal enako izraženo cerebelarno atrofijo, enaka je bila tudi širina supratentorialnih ventriklov. Stanje se ni bistveno spremenilo. Po aplikaciji kontrastnega sredstva ni bilo patološkega obarvanja.

Po pregledu CT-jev od leta 1996 do 2003 v možganovini praktično ni bilo videti dinamike (Slika 1, 2). Na žalost v tem obdobju še ni bilo spremljanja bolnikovega stanja z magnetno resonanco, ki bi verjetno lahko odgovorila na več vprašanj o patološkem dogajanju v možganovini in morebitnih poznih posledicah obsevanja.



Slika 2. CT preiskava glave maj, 2003.

Priporočili so kontrole in zdravljenje pri psihiatru. Ker bolnik ni prišel na kontrolo, so na Registru raka Slovenije poizvedeli, kaj je z njim. Izvedeli so, da je umrl 5. 10. 2003. Noč pred smrtjo je postal inkontinenten, in ko so ga preoblekli, je prenehal dihati. Reanimacija ni bila uspešna. Klinična diagnoza ob smrti je bila medulloblastoma pred 10 leti, nenadna srčna smrt. Opravljena je bila sanitarna obdukcija, ki jo je odredil zdravnik mrliški oglednik.

### Obdukcijski izvid

Pri makroskopskem pregledu je bilo ugotovljeno za lešnik veliko zmehčanje možganovine v levem lobusu malih možganov, blede rjavo sivkaste barve in zdrizasto. Ugotovljeni so bili zmerna oteklost pljuč, znaki kroničnega pljučnega emfizema, raztresene fibrozne spremembe v miokardu, stenoizantna ateroskleroza koronarnih arterij in obsežna ateroskleroza aorte. Z mikroskopskim pregledom je bila potrjena ishemična lezija v malih možganih in je bila definirana kot subakutna sprememba. Prav tako so bile potrjene kronične ishemične spremembe v miokardu. Ugotovljena je bila več kot 80-odstotna kapljična maščobna metamorfoza v jetrih.

Obducent je postavil diagnozo vzroka smrti zaradi anemičnega subakutnega infarkta v levi polobli malih možganov. Kot osnovno bolezensko dogajanje je navedel ishemično lezijo v malih možganih, kronično ishemično oboleli miokard zaradi stenozantne koronarne skleroze in hudo maščobno metamorfozo jeter.





*Marija Šoštarič Podlesnik, Tanja Roš in Berta Jereb*

## Primer bolnika z nevrološkimi simptomi 11 let po zdravljenju karcinoma testisa

### Uvod

Z uvedbo kemoterapije s cisplatinom se je preživetje bolnikov s teratokarcinomom zelo povečalo. Ozdravljenih je najmanj 65 % bolnikov (1). Med zdravljenjem s cisplatinom so opazovali periferno senzorno nevropatijo skoraj pri vseh bolnikih, jakost simptomov pa je bila odvisna od kumulativnega odmerka. Nevrotoksičnost se začne po kumulativnem odmerku cisplatina 300 mg/m<sup>2</sup>, pri odmerku 500 do 600 mg/m<sup>2</sup> pa prizadene skoraj vse bolnike. Cisplatin povzroča okvaro senzornih ganglijev in aksonsko degeneracijo živcev, v redkih primerih tudi demielinizacijsko (2). Pozne spremembe kažejo na to, da zgodnji znaki nevrotoksičnosti, povzročeni s kemoterapijo PVB, niso vedno reverzibilni. Ugotavljajo jih tudi pri 50 % ozdravljenih s kemoterapijo PVB (2). Prav zaradi pogoste ozdravitve teh bolnikov so napor raziskovalcev usmerjeni v optimalne strategije zdravljenja z ohranjanjem učinkovitosti in zmanjšanjem toksičnosti, tudi z iskanjem učinkovitih nevroprotektivnih snovi.

Nevrotoksičnost je pomemben dolgoročni neželeni učinek cisplatina. Bolniki imajo periferno senzorno nevropatijo s parestezijami, dizestezijami in lahko tudi zelo motečim tinitusom in sensorinevralno izgubo sluha. Značilna je selektivna prizadetost senzornih živcev na udih z razmeroma ohranjenimi motoričnimi enotami, kjer lahko problematika traja še po več letih (3, 4). Namen predstavitve bolnika je, da bi predvsem v okviru spremljanja poznih posledic po zdravljenju raka v otroštvu opredelili novo nastalo nevrološko simptomatiko. Pojavila se je 11 let po zdravljenju s kombinirano kemoterapijo, ki je vsebovala nevrotoksična citostatika cisplatin in onkovin.

### Opis primera

Bolnika T. H., rojenega 25. 5. 1976, so decembra 1992, ko je bil star 16 let, pregledovali zaradi bolečin v desnih modih in vročine. V desnem testisu velikosti pesti so bile na UZ vidne strukture, sumljive za tumor. Decembra 1992 je bila narejena desnostranska ingvinalna orhiektomija. Histološki izvid je pokazal teratokarcinom in nekroze. Markerja AFP in BHCG sta bila močno povečana.

Ob prvem pregledu na Onkološkem inštitutu 22. 1. 1993 je bil brez težav, na CT in UZ so bile v retroperitoneju vidne več kot 3 cm velike bezgavke. Klinično je bil opredeljen stadij II. B, vrednosti LDH in BHCG so bile normalne, AFP še močno patološki. Narejena je bila kriokonzervacija sperme. Bolnik je prejel 3 cikle kemoterapij z vepezidom, cisplatinom, bleomicinom in onkovinom. Nato je bila narejena obojestranska retroperitonealna limfadenektomija. Histološki pregled je pokazal le fibrozo, brez ostanka bolezni v bezgavkah. Tudi vsi tumorski markerji so bili v mejah normale, zato bolnik ni prejel dodatne kemoterapije. Ob rednih ambulantnih kontrolah s klinično in laboratorijsko preiskavo niso ugotovili recidiva in novembra 2001 so se odločili, da kontrole niso več potreb-

ne. Ob težavah naj bi se bolnik oglasil pri svojem osebnem zdravniku.

**Januarja 2010** je bolnik spet prišel na pregled na Onkološki inštitut in povedal, da je bil leta 2005 zaradi parestezij, dizestezij in slabše moči obravnavan pri nevrologih v Celju, vendar razloga za nevropatijo niso razjasnili. Simptomatika se je v 2 letih popravila.

Nevrolog, ki je bolnika prvič videl septembra 2005 v nevrološki ambulanti v Celju, je ugotovil naslednje.

34-letni desnični mizar je bil prvič v nevrološki ambulanti zaradi leto dni trajajočih težav z nemočjo in klecanjem nog ter bolečin v predelu trtice, zlasti pri hoji in daljšem stanju. V mirovanju je navajal pekoče občutke v golenih in stegnih. Zadnje 3 mesece je imel podobne težave tudi z rokama. Z odvajanjem vode ni imel težav, navajal je izmenjave zaprtja in driske.

Pri nevrološkem pregledu je bila vidna hipotrofija dlanskih mišic, po levem zgornjem udju hipestezija in hipalgezija, tetivni refleksi so bili slabo izzivni, simetrični. Na spodnjih udih je bila opazna hipotrofija drobnih stopalnih mišic, s simetrično slabše izvajljivimi tetivnimi refleksi, vendar nakazano zvišanim mišičnim tonusom, zlasti levo in posebno v adduktorjih. Tetivni refleksi so bili izzivni patelarno, oba Ahilova refleksa sta bila ugasla, oba plantarna odziva neizvajljiva. Pokazal se je sumljiv senzibilitetni nivo Th7 do Th9 z dizestezijami. Hoja je bila paraparetična.

Z MRT prsnega dela hrbtenice smo želeli izključiti mielopatijo, pokazale pa so se začetne degenerativne spremembe. Sumljiva je bila ekspanzivna lezija v smislu tumorja ali žilne malformacije na nivoju Th5, zato je po predstavitvi dokumentacije nevrokirurški konzilij predlagal kontrolno preiskavo. MRT ledveno-križnega dela hrbtenice je pokazal nejasno spremenjen signal medularnega konusa, vendar brez zanesljivih znakov utesnitve živčnih struktur.

Zaradi omenjenih nejasnih možnih patoloških lezij na nivoju Th in LSH so bile indicirane kontrolne MR-preiskave teh segmentov. Ponovljene so bile še dvakrat, vendar ni bilo dokazanih nobenih patoloških lezij.

V laboratorijskih testih so bili tumorski markerji negativni (CEA, AFP, CA72-4, PSA, CA19-9), ANA negativno, RF normalen ter hemogram in biokemija v mejah normale. Normalni so bili tudi serološki izvidi za borelijsko okužbo.

EMG zgornjih udov je pokazal znake radikulopatije C6 desno, na spodnjih udih ni bilo nevrofizioloških znakov za okvaro spodnjega motoričnega nevrona.

Scintigrafija skeleta je bila normalna.

V klinični sliki so se stopnjevale težave z nemočjo rok, motnjami občutenja v dermatomih C6, C7 obojestransko, na novo se je pokazal senzibilitetni nivo C4.

MRT CH ni pokazal nobenih pomembnih patoloških sprememb. Zaradi stopnjevanja simptomatike kronične utrujenosti, parestezij po zgornjih in spodnjih udih, nezmožnosti aktivno-

sti več kot 1 do 2 uri na dan, pasastih bolečin okrog prsnega koša ter na novo nastalih težav z utripanjem mišic okrog levega očesa in z jasno hipalgezijo po levi strani obraza je bila indikacija za MRT možganov, da bi izključili demielinizacijsko obolenje osrednjega živčevja (OŽ). MRT možganov ni pokazal znakov zanj.

Hospitalno je bil obravnavan decembra 2006, in sicer ob klinični sliki tetrapareze z bolj izraženo levostransko hemisimptomatiko, vključno s senzibilitetno motnjo levo ter senzibilitetnim nivojem C4 in Th5. Takrat je navajal tudi izrazito kronično utrujenost, splošno mišično nemoč, še vedno bolečine v ledvenem in križničnem delu hrbtenice. Moteče so bile parestezije po obeh notranjih straneh stegen in obeh rokah, ni pa več navajal sfinktrskih težav.

Likvorski izvid je bil v mejah normale, z normalnim indeksom IgG, negativnimi izvidi za borelijsko okužbo, vključno s kulturo BB, prav tako so bile negativne oligoklonalne verige IgG v likvorju. Ponovljeni EMG zgornjih in spodnjih udov ni pokazal znakov polinevropatije, pokazali pa so se nevrofiziološki znaki, ki so govorili v prid radikularni okvari S1 levo.

V letu 2007 so bile ponovljene preiskave (MR CH, MR TH, MR glave), vendar ni bilo pomembnih patoloških sprememb. Tudi anamnestično je prišlo do izboljšanja simptomatike, tako da je bil bolnik fizično zmogljivejši, bolečine so bile manjše, ostajala pa je patološka utrujenost.

Pri nevrološkem pregledu junija 2007 ni bilo žariščnih izpadov v predelu možganskih živcev, hipotrofija drobnih dlanskih in stopalnih mišic je ostajala, mišična moč je bila primerna, ni bilo več znakov latentne pareze, tetivni refleksi so bili primerno in simetrično izvajljivi, razen ugaslih Ahilovih refleksov (AR). Oba plantarna odziva sta bila fleksijska, senzibilitetnega nivoja ni bilo niti cervikalno niti torakalno. Hoja je bila normalna.

Etiologija problematike pri bolniku ostaja nepojasnjena, vendar pa po široko zastavljeni diagnostični obravnavi, s katero naj bi izključili kompresivno in vnetno etiologijo težav (spinalni kanal in možgani ter periferno živčevje), diferencialnodiagnostično ostaja velika verjetnost, da gre za znake dolgoročnih nevrotoksičnih učinkov kemoterapije, ki jo je bolnik prejemal po operaciji teratokarcinoma testisa leta 1993 (vepesid, cisplatin, bleomicin, onkovin).

Po pregledu na Onkološkem inštitutu leta 2010 je bil pregledan tudi nevrološko.

Razen diskretnih sprememb senzibilitete po polinevritičnem tipu, delno tudi dermatoskem, nekoliko nepopolne dorzifleksije levega stopala in nekoliko slabše moči dolgega ekstenzorja levega palca, ni bilo najti objektivnega primanjkljaja.

## Diskusija

Pri 34-letnem bolniku, ki je bil v otroštvu zaradi teratokarcinoma testisa zdravljen s 3 cikli kombinirane sistemske KT, ki je vsebovala za periferno živčevje nevrotoksična citostatika cisplatin in onkovin, se je po 11 letih brez znakov ponovitve maligne bolezni razvila nevrološka simptomatika. Kumulativni odmerek bolj toksičnega cisplatina, ki ga je prejel bolnik, naj ne bi povzročala okvare perifernih senzornih živcev (5). Naš bolnik je hkrati prejemal tudi onkovin, ki pa je manj nevrotoksičen in ima glede poznih učinkov na periferno živce ugodnejšo prognozo. Med KT in spremljanjem po njej bolnik ni navajal nevroloških simptomov in znakov, ki bi kazali na periferno nevropatijo. V raziskavah so poročali, da so nekaj let po zdravljenju elektrofiziološko potrdili okvaro perifernih živcev približno pri treh četrtinah asimptomatskih bolnikov, ki so v 6 ciklih KT prejeli

večje kumulativne odmerke cisplatina in so imeli subklinično nevropatijo (5).

Pri našem bolniku z 2-krat opravljenim EMG po nastopu nevrološke simptomatike znaki periferne nevropatije niso bili ugotovljeni, tudi ne prizadetost mišic, tako da je bila oslABLJENA mišična moč najverjetneje posledica okvare zgornjega motoričnega nevrona. Poročali so o mielopatiji po cisplatinu, ki pa je izredno redka (6). Okvare tankih senzornih vlaken glede na navedene parestezije in dizestezije po okončinah pa s klasičnim EMG ni mogoče ocenjevati, tako da pri predstavljenem bolniku v času težav njihova okvara ni izključena. Z EMG in tudi klinično ugotovljena radikularna okvara S1 korenine levo je najverjetneje posledica fibroze po KT in po operaciji retroperitonealnih metastatskih bezgavk.

Cisplatin lahko pri 30 % bolnikov povzroča slabšanje nevropatije še nekaj mesecev po končani KT, redko pa začetek simptomov in znakov nevropatije do 2 meseca po zadnjem odmerku cisplatina (6). Ni pa znano, da bi se to zgodilo šele po toliko letih, kot se je pri tem bolniku.

Tudi subklinična periferna nevropatija po cisplatinu, v tem primeru reverzibilna, je glede na majhen kumulativni odmerek malo verjetna.

Glede na prehodnost nevrološke simptomatike bolnika, ki je v 2 letih spontano izzvenela, ostaja možnost imunskega, metabolnega, infekcijskega ali drugega vzroka, ki pa z opravljenimi preiskavami ni bil pojasnjen.

## Sklep

V zelo obsežni študiji navajajo, da so ugotovili nevrotoksične simptome pri ozdravljenih od teratokarcinoma, ki so bili zdravljeni s 6 cikli kemoterapije PVB (2). Pri našem bolniku so nevrološki simptomi nastopili 11 let po zdravljenju, med katerim je prejel 3 cikle navedene kemoterapije. Vzroki njegovih nevroloških simptomov in znakov niso pojasnjeni. Zavedati se moramo, da je ugotavljanje poznih posledic zdravljenja raka novo poglavje v medicini in ga počasi izpopolnjujemo, saj so nam ti mladi bolniki pred desetletji še umirali. Pred leti so kot vzroke teh težav prepoznavali predvsem obsevanje, v zadnjem desetletju pa je vse več dokazov tudi za pozne posledice zdravljenja s kemoterapijo. Za pridobitev novih izkušenj je potrebno skrbno sledenje nekdanjih bolnikov do konca življenja, vključeni pa morajo biti zdravniki različnih medicinskih specialnosti.

## Literatura

1. Stoter G et al. Ten-Year Survival and Late Sequelae in Testicular Cancer Patients Treated with Cisplatin, Vinblastine, and Bleomycin. *J Clin Oncol* 1989; 7 (8): 1099–104.
2. Hansen SW. Late-effects after treatment for germ-cell cancer with cisplatin, vinblastine and bleomycin. *Dan Med Bull* 1992; 39 (5): 391–9.
3. Efstathiou E and Logothetis CJ. Review of Late Complications of Treatment and Late Relapse in Testicular Cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2006; 4 (10): 1059–70.
4. Kollmannsberger C, Kuzcyk M, Mayer F, Hartmann JT, Kanz L, Bokemeyer C. Late Toxicity Following Curative Treatment of Testicular Cancer. *Semin Surg Oncol* 1999; 17 (4): 275–81.
5. DeAngelis LM, Posner JB, eds. Neurologic complications of cancer. Side effects of chemotherapy. New York: Oxford University, 2009; 447–76.
6. New PZ. Neurologic complications of chemotherapeutic and biological agent. In: *Continuum. Neuro-oncology. American Academy of Neurology* 2005; 11 (5): 116–52.

*P. Rakovec, L. Zadavec Zaletel, D. Latifić Jasnič in B. Jereb*

## Prizadetost srca po obsevanju in kemoterapiji Hodgkinove bolezni (opis primera)

### Povzetek

Po zdravljenju Hodgkinove bolezni z obsevanjem in kemoterapijo v otroštvu se lahko šele čez leta pojavijo posledice na srcu. Pri predstavljenem bolniku smo 25 let po zdravljenju ugotovili spremembe na srcu, ki so se med desetletnim opazovanjem stopnjevale. Ugotovili smo prizadetost diastolične funkcije levega srčnega prekata, fibrozo na aortni in mitralni zaklopki ter zadebelitev osrčnika. Pri mladostnikih, ki so se v otroštvu zdravili zaradi raka, je potrebno sledenje poznih posledic do konca življenja. Večino neugodnih posledic na srcu lahko odkrijemo z neinvazivno ehokardiografsko preiskavo.

### Uvod

Okoli 80 % bolnikov s Hodgkinovo boleznijo ozdravi. Z večletnim opazovanjem preživelih v zadnjih desetletjih vse pogosteje poročajo o poznih posledicah zdravljenja. Medtem ko so o poznih okvarah na srcu poročali v zadnjih desetletjih predvsem pri bolnikih po zdravljenju z antraciklini, so neugodne učinke obsevanja mediastinuma na srcu opazovali že zgodaj. O podrobnih kliničnih opazovanjih pa poročajo šele v zadnjem obdobju. V tem prispevku prikazujemo spremembe na srcu pri bolniku, ki je bil v otroških letih zdravljen z obsevanjem in kemoterapijo.

### Opis primera

Pri zdaj 50-letnem bolniku so februarja 1972, ko je bil star 12 let, ugotovili Hodgkinovo bolezen CS III z lokalizacijo bolezni levo na vratu, v pazduhah, medpljučju in paraaortalnih bezgavkah.

Od 9. 2. do 7. 6. 1972 je bil zdravljen z obsevanjem. Na predel vratu, medpljučja ter paraaortalne in iliakalne bezgavke je obojestransko prejel skupni odmerek 30 Gy, na predel vratu levo, obe pazduhi in bezgavke spodnjega paraaortalnega predela pa 39 Gy.

Maja 1976 je bila ugotovljena ponovitev Hodgkinove bolezni v vranici in paraaortalnih bezgavkah. Zdravljen je bil s kemoterapijo po shemi MOPP (antimit, onkovin, prokarbazin in prednison). Prejel je 4 kroge kemoterapije, nato pa je z zdravljenjem samovoljno prenehal in ni več prišel na kontrole.

Prvič je prišel na kontrolni pregled na Onkološki inštitut leta 1984, ko je bil star 24 let. Navedel je samo občasne bolečine v ledvenem predelu. V somatskem statusu je bila vidna atrofija mehkih tkiv na vratu, prsnem košu in paravertebralnih mišic po obsevanju v otroštvu.

Na kardiološki pregled je bil napoten leta 2001. Kardiolog s kliničnim pregledom in obremenitvijo na cikloergometru ni

ugotovil prizadetosti srca. Ultrazvočna preiskava srca (ehokardiogram) je pokazala malo oslABLJENO globalno sistolično funkcijo levega prekata zaradi difuzne hipokinezije, obsežne kalcinacije obroča mitralne zaklopke, a primerno delovanje te zaklopke.

Leta 2008 je ultrazvočna preiskava srca pokazala normalno sistolično funkcijo levega prekata, blago diastolično disfunkcijo levega prekata, blago koncentrično hipertrofijo levega prekata, degenerativne sklerotične spremembe mitralne in aortne zaklopke, ki so povzročile blago aortno stenozo, ter blago trikuspidalno regurgitacijo in povečan levi preddvor. Pri kliničnem kardiološkem pregledu smo ugotavljali le sistolični šum, v preostalem pregledu, vključno z obremenitvenim testiranjem, pa ni bilo odstopov od normalnih vrednosti.

Leta 2011 je ehokardiografski izvid podoben, opazno pa je delno napredovanje sprememb. Medprekatni pretin je mejno hipertrofičen (1,2 cm), globalna sistolna funkcija je ohranjena (iztisni delež je 55-odstoten). Nakazana je razokrožena konica, ki se sicer dobro krči. Prisotni so vsi hemodinamični parametri, ki govorijo o diastolični disfunkciji II. stopnje. Aortna zaklopka ima izrazite odmeve s fibroznih loputk, ki se nekoliko slabše odpirajo, pretok skozi zaklopko je pospešen, maksimalni gradient je 18 mm Hg, površina ustja je ocenjena na 1,8 cm<sup>2</sup>, insuficience ni. Mitralna zaklopka ima nežna lističa in izrazite odmeve z obroča, kjer so tudi kalcinacije, zlasti na nasadišču zadnjega lističa. Stenoze ni, signal insuficience je majhen. V perikardu so izraziti odmevi, je blago zadebeljen.

S preiskavo pljučne funkcije leta 2001 so ugotovili restriktivne motnje ventilacije lahke stopnje, difuzijska kapaciteta za CO pa je bila v mejah normale. Ventilacijska rezerva je bila zmanjšana za slabo tretjino. Tudi leta 2010 je spirometrija pokazala blago restrikcijo, difuzijska kapaciteta za CO pa je bila na spodnji meji normalne vrednosti.

Leta 2000 testiranje žlez z notranjim izločanjem ni pokazalo odstopov od normale. Vrednosti ščitničnih hormonov ob vsakoletnih kontrolah so normalne.

### Razprava

Škodljive posledice obsevanja mediastinuma se lahko pojavijo na vsaki od srčnih struktur, in sicer kot perikarditis, okvara srčne mišice ali zaklopk ali pa kot motnje prevajanja. Patološka fiziologija je za vse te pojave verjetno enaka. Gre za mikrovaskularno okvaro, zaradi katere pride do ishemije miokarda, ki končno preide v fibrozo. Pri 5 % bolnikov se pozneje pojavi perikarditis. Kardiomiopatija je redka in največkrat brez kliničnih simptomov. Dolgo pa niso spoznali bolezni koronarnih arterij, ki jo ugotovijo pri 5 do 10 % teh bolnikov in jo spremljajo številne spremembe, kot so

miokardni infarkt, patološko spremenjene zaklopke in motnje srčnega ritma. Okvare zaklopk so opazovali pri 20 % bolnikov. Največje tveganje za te okvare je pri bolnikih, zdravljenih z obsevanjem, za okvaro sistolične funkcije in povečanje srčne votline pri bolnikih, ki so prejeli večji skupni odmerek antraciklinov ali antracikline in alkilirajoče agense, za okvaro diastolične funkcije pa pri bolnikih, zdravljenih z velikimi odmerki antraciklinov (1). Tveganje za srčno okvaro in srčno smrt pri bolnikih s Hodgkinovo boleznijo narašča z velikostjo odmerka obsevanja, minimalno zaščito srca, časom opazovanja in mladostjo bolnika (2). Vse to je pogostejše pri bolnikih, ki so bili obsevani, ko so bili mlajši od 20 let (2). Opisana je srčna smrt 25 let po uspešnem zdravljenju Hodgkinove bolezni s kemoterapijo MOPP in obsevanjem mediastinuma pri bolniku, ki je bil star 13 let (3).

Največ poročil o okvarah srca po obsevanju se nanaša na starejše metode obsevanja in večje odmerke (več kot 40 Gy). Zato se v zadnjem času pri obsevanju mediastinuma uporabljajo manjši odmerki in srce se skrbneje zaščiti, vendar se zdravljenje pogosto kombinira s kemoterapijo, in sicer z antraciklini. Pokazalo se je, da je največje tveganje za okvaro srca prav v novejšem obdobju, ko so bili bolniki sicer zdravljeni z manjšimi odmerki obsevanja, a so prejeli tudi antracikline (1). Tveganje za prizadetost srca po zdravljenju z antraciklini (z obsevanjem ali brez njega) naj bi bilo približno 2-odstotno (4). Tako zdravljenje vpliva tudi na pljučno delovanje, čeprav manj (5).

Opisani bolnik je bil zdravljen z obsevanjem in alkilirajočimi agensi. Preiskave so pokazale prizadetost diastolične funkcije levega srčnega prekata, fibrozo na dveh srčnih zaklopkah in zadebelitev osrčnika. Na srečo te posledice niso hujše sto-

pnje, vendar so spremembe na srcu v zadnjem desetletnem obdobju napredovale. Poleg tega smo opazili lažje posledice obsevanja tudi pri pljučnem delovanju.

## Sklep

Pri mladostnikih, ki so se v otroštvu zdravili zaradi raka, je potrebno sledenje poznih posledic do konca življenja, da morebitne posledice čim prej odkrijemo, jih odpravimo ali zmanjšamo in tako izboljšamo kakovost življenja teh mladih ljudi. Večino neugodnih posledic na srcu lahko odkrijemo in opredelimo z neinvazivno ehokardiografsko preiskavo.

## Literatura

1. Velenšek Prestor V, Mazić U, Kržišnik C, Demšar D, Jazbec J, Jereb B. Cardiac damage after treatment of childhood cancer. A long-term follow-up. *BMC Cancer*. 2008; 8: 141–148.
2. Hancock S, Tucker MA, Hoppe RT. Factors affecting late mortality from heart disease after treatment of Hodgkin's disease. *JAMA* 1993; 270: 1949–1955.
3. Balažic J, Frković-Grazio S, Jereb B. Cardiac death 25 years after successful treatment for Hodgkin's disease – Case report. *Forensic Sci Int Suppl Series* 2009; 1: 43–45.
4. Chen C, Heusch A, Donner B, Janssen G, Gobel U, Schmidt KG. Present risk of anthracycline or radiation-induced cardiac sequelae following therapy of malignancies in children and adolescents. *Klinische Pädiatrie*. 2009; 221: 162–166.
5. Busia A, Laffranchi A, Viviani S, Bonfante V, Villani F. Cardio-pulmonary toxicity of different chemoradiotherapy combined regimens for Hodgkin's disease. *Anticancer Res*. 2010; 30: 4381–4387.



Tomaž Kocjan, Lorna Zadavec Zaletel in Berta Jereb

## Addisonska kriza pri bolnici z neprepoznanim panhipopituitarizmom po obsevanju atipičnega meningeoma

### Izvleček

Obsevanje je utečen in uspešen način zdravljenja možganskih tumorjev, vendar moramo vedeti, da ima poleg akutnih neželenih učinkov lahko tudi pozne posledice, ki se pokažejo šele leta po končanem zdravljenju. Med največkrat na ta način okvarjenimi organi so endokrine žleze, predvsem hipotalamus in hipofiza. Na podlagi kliničnega primera želimo pokazati, da bolniki po obsevanju glave nujno potrebujejo tudi redno endokrinološko testiranje in po potrebi ustrezno hormonsko nadomestno zdravljenje.

### Uvod

Meningeomi predstavljajo približno 20 % možganskih tumorjev, pri otrocih so redki (1–4 %). Večinoma so benigni, v 30 % pa atipični ali celo maligni. Zdravimo jih operativno, če gre za atipični ali maligni meningeom, pa vedno sledi še obsevanje, saj obstaja razmeroma velika verjetnost lokalne ponovitve. Takšno adjuvantno zdravljenje pride v poštev tudi, če tumorja ni mogoče radikalno odstraniti. Obsevanje glave ni brez neželenih učinkov, zlasti pri otrocih, saj lahko pride do akutnih ali subakutnih zapletov. Zaradi vse daljšega preživetja bolnikov so zelo pomembne tudi pozne posledice tega zdravljenja. Pogosto se kažejo z motnjami delovanja endokrinih žlez, na katere lahko dodatno škodljivo vpliva še kemoterapija (1). V prispevku je prikazan primer življenja ogrožajočega akutnega poslabšanja neprepoznane okvare hipotalamusa oz. hipofize pri bolnici, ki je bila v otroških letih zaradi atipičnega meningeoma operirana, nato pa še obsevana in zdravljena s kemoterapijo.

### Opis primera

**Januarja 1983** je bila deklica BP, stara 10 let, sprejeta na Pediatrično kliniko zaradi oteklina levega lica in eksoftalmusa levega očesa. Že avgusta 1981 jo je začel boleti zob, pojavila se je tudi oteklina levega lica, zato so ji izdrli levo zgornjo šestico. Ker se je do januarja 1982 oteklina le večala, so ji julija 1982 izdrli še spodnjo šestico. Kljub temu se je otekanje stopnjevalo in širilo navzgor, izbočilo se je levo oko. CT glave je pokazal ekspanzivno lezijo na levem licu, pred maksilo, deloma v maksilarnem sinusu in v orbiti. Na maksilofacialni kirurgiji je bila narejena biopsija tumorja. Histologija je pokazala, da gre za meningeom.

**Februarja 1983** je bila deklica prvič operirana na Nevrokirurški kliniki in Ljubljani. Tumor so ji odstranili z lateralne strani leve orbite, iz levega maksilarnega sinusa in deloma iz podkožja lica na isti strani. Zaradi izredne razširjenosti in infiltrativne rasti tumorja z vrha piramide niso uspeli popolnoma odstraniti. Histološki izvid je znova potrdil, da gre za benigni meningeom.

**Marca 1983** se je kirurg odločil za odstranitev ostanka tumorja, ki je bil na kontrolnem CT viden še v levi orbiti dorzalno in medialno ter v medialnem delu fisure orbitalis superior, v optičnem kanalu in v kavernoznem sinusu. Tumor je obraščal tudi tretji, četrti in peti možganski živec ter arterijo meningohipofizealis. V celoti je bil odstranjen. Histološka preiskava je pokazala, da gre za meningeom, večinoma meningoendotelijski tip z infiltracijo kosti in skeletnega mišičja.

**Oktober 1984** je bila deklica zaradi ponovne rasti tumorja še tretjič operirana. Obsežen tumor levega lica je segal do zob in je bil v celoti odstranjen, prav tako je bil skupaj z enukleacijo očesa v celoti odstranjen del tumorja v orbiti. Operacija zaradi vraščanja tumorja v pterigoidne mišice in zadnjo steno maksilarnega sinusa ni bila radikalna.

Čeprav je bil tumor histološko označen kot benigni meningeom, je rasel infiltrativno in ga ni bilo mogoče popolnoma odstraniti, zato je bila deklica pooperativno obsevana. Zaradi predvidene slabe odzivnosti tumorja na obsevanje je za izboljšanje učinka hkrati prejela še kemoterapijo po protokolu T2 (Actinomycin D, Vincristin, Adriablastin, Endoxan). Na predel ležišča tumorja je prejela skupni odmerek 50 Gy, v dnevih frakcijah po 2 Gy. V obsevalno polje sta bili vključeni celotna leva orbita in maksila, volumen je zajemal tudi hipofizo in optično kiazmo. Obsevanje je potekalo z vmesnimi prekinitvami zaradi hudega stomatitis. Zdravljenje je končala **januarja 1985**.

Deklico so pozneje redno spremljali na Onkološkem inštitutu, skupaj s pediatrom in maksilofacialnim kirurgom. Dobila je očesno protezo, pritrjeno na očala, vendar jo je nerada uporabljala, saj je na dnu orbite ves čas vztrajala povrhnja, roseča se erozija. Pozneje so plastični in maksilofacialni kirurgi defekt v orbiti pokrili in vsadili magnet za pritrnitev epiteze, vendar se deklica nanjo ni mogla privaditi, je pa ves čas obiskovala šolo.

**Leta 1993** je bila operirana v Parizu, kjer ji je kirurg plastik znova vstavil nastavke za protezo in magnet. Izdelali so ji tudi protezo. Žal je prišlo do zavrnitve proteznih nastavkov in težje vnetne reakcije, ki pa se je po zdravljenju z antibiotiki lepo umirila. Težje je odpirala usta, približno le za 1 cm. Zaradi obsevanja so ji izpadli zgornji zobje. Zaradi primarne amenoreje je pri 20 letih začela jemati estrogensko-gestagenski preparat.

Do **oktobra 1995** je bila bolnica v Parizu operirana že 12-krat, videz je bil bistveno boljši. Atrofičen del obraza je bil rekonstruiran in izpolnjen s tkivom, orbita pokrita s presadkom. Proteze ni mogla uporabljati, ker so bili vstavljeni magneti v orbiti zavrženi. Uspešno je končala ekonomsko fakulteto in

se zaposlila. Sodelovala je v psihoterapevtski skupini in tudi v fundaciji Mali vitez.

**Marca 2000** so švedski strokovnjaki svetovali ponovno vstavitve endoproteze in korekcijo posledic zdravljenja, vključno z uporabo hiperbarične komore in nekaj operativnimi posegi. Zaradi nižjih vrednosti ščitničnih hormonov ob normalnem TSH je prehodno prejela L-tiroksin, vendar ga je po dobrem letu sama opustila. Delovanje ščitnice smo nato ob kontrolah še večkrat preverili, vendar je bilo normalno, zato ji nadomestnega zdravljenja nismo več predpisali.

**Oktober 2003** je bil korekcijski del zdravljenja končan. Bolnica je imela silikonsko protezo, ki je zapolnjevala levo orbito in periorbitalno tkivo, kozmetični učinek je bil ocenjen kot zelo dober. Tudi bolnica je bila zadovoljna, psihično mirnejša in uravnotežena, redno zaposlena, živela je s partnerjem.

**Julija 2004** je med letovanjem na Korčuli opazila, da je vedno šibkejša, nemočna in da se slabo počuti. Stanje se je dodatno poslabšalo **25. julija 2004** – mravljinčilo jo je po rokah in nogah, težje je dihala. Pregledana je bila v lokalni ambulanti, kjer so ji zaradi težjega dihanja in mejne vrednosti kalija (5,24 mmol/l) i.m. aplicirali ampulo furosevida. Drugih objektivnih podatkov o njenem stanju ni bilo. Po takšnem ukrepanju se je njeno stanje še poslabšalo, zato je bila prepeljana v splitsko bolnišnico. Sprejeta je bila na intenzivni oddelek, kjer je doživela epileptični napad tipa grand mal s posledično zamračenostjo in agitacijo. Napravili so ji urgentni CT glave, vendar ni pokazal nič posebnega. Sprva so jo zdravili z infuzijo diazepam, hipertonične glukoze in manitola, ko so ugotovili močno znižano serumsko koncentracijo natrija (120 mmol/l), pa z velikimi odmerki glukokortikoidov v infuziji fiziološke raztopine. Po izboljšanju so prešli na metilprednisonol, 2-krat po 4 mg na dan. Želodčno sluznico so ji zaščitili z omeprazolom. Zaradi suma, da gre za okužbo, so uvedli tudi antibiotik. Nekaj dni po odpustu, **6. avgusta 2004**, je prišla na nujni pregled v Endokrinološko ambulanto na Polikliniki. Glede na nedavno, ne povsem pojasnjeno akutno dogajanje in stanje po obsevanju glave pred leti smo se zaradi suma, da gre za **hipopituitarizem po obsevanju glave**, odločili za nujno hospitalizacijo. Ob sprejemu je bolnica povedala, da redno prejema metilprednisonol 2-krat po 4 mg, 20 mg omeprazola zjutraj in 1000 mg amoksicilina s klavulansko kislino na 12 ur. Počutila se je dobro. Do pred letom in pol naj bi 15 let jemala kombiniran estrogensko-gestagenski preparat, ker drugače ni imela menstruacij, nato pa je zdravilo sama opustila. Menstruacij spet ni imela.

Ob pregledu je bila neprizadeta, orientirana, v mirovanju evpnoična, afebrilna, RR 90/60, pulz 76/min, TT 60,5 kg, TV 162,5 cm, anikterična, acianotična, vidne sluznice so bile primerno obarvane, koža suha in topla, periferne bezgavke niso bile tipne, poraščena po ženskem tipu. Vidno je bilo stanje po enukleaciji levega očesa in plastikah, vstavljeni so bili kovinski implantati, ostali somatski status je bil v normalnih mejah.

Osnovne laboratorijske preiskave so bile povsem normalne, opravili pa smo tudi testiranje vseh hipotalamo-hipofizno-periferne osi. **Izvidi:** hitri test ACTH – kortizol pri 0 min. 156,6 nmol/l, po 30 min. 317,5 nmol/l; TSH 1,138, prosti T4 10,53 in prosti T3 2,67, IGF-1 23,5 ug/l, prolaktin 10,3 ug/l, LH 0,96 E/l, FSH 3,29 E/l. S tem smo dokazali panhipopituita-

rizem. Začeli smo nadomestno zdravljenje s hidrokortisonom in L-tiroksinom, vsa druga zdravila pa smo ukinili. Pozneje smo spet dodali kombiniran estrogensko-gestagenski preparat. DXA je pokazala, da ima bolnica povsem normalno mineralno kostno gostoto. Nevrolog je kljub patološkemu EEG menil, da bolnica antiepileptika ne potrebuje, saj je imela le en epileptični napad, in to ob hudi hiponatremiji. CT glave, napravljen v Splitu, smo dali v ponovno odčitavanje, vendar neuroradiolog morebitnega tumorja intrakranialno ali v predelu hipofize ni našel. Bolnico smo zato odpustili z glavno diagnozo: **panhipopituitarizem po obsevanju glave** na kompletnem hormonskem nadomestnem zdravljenju. Ustrežno smo jo poučili o povečanju odmerka hidrokortizona v morebitnih stresnih situacijah.

V naslednjih letih so sledile redne letne kontrole v Endokrinološki ambulanti in drobne prilagoditve odmerkov zdravil glede na kontrolne hormonske izvide. Bolnica večjih težav ni navajala.

**Decembra 2010** je bila bolnica na redni kontroli v ambulanti za sledenje poznih posledic po zdravljenju tumorjev v otroštvu. Kontrolni MR glave ni pokazal posebnega, prav tako ne kontrolni pregled pri okulistu in nevrologu. Zaradi migetanja pred desnim očesom so razmišljali o preiskavi vidnih evociranih potencialov.

**Februarja 2011**, ko je bila na zadnji kontroli v Endokrinološki ambulanti, je redno jemala utečeno nadomestno zdravljenje: 5 mg hidrokortizona zjutraj in 2,5 mg približno 7 ur po prvem odmerku, 25 µg Euthyrox zjutraj in Trisequens po shemi. Ob takšnem zdravljenju se bolnica dobro počuti.

## Razprava

Otroci in tudi odrasli po obsevanju glave pogosto razvijejo okvaro hipofize in zlasti hipotalamusa, ki je za škodljivi učinek sevanja še občutljivejši. Zadoščajo manjši odmerki, že 20 Gy (2). Časovni potek je različen, bolniki pa imajo vrednosti hormonov navadno znižane že dolgo časa pred pojavom prvih simptomov. Najpogosteje in najprej se pojavi pomanjkanje ravnega hormona, ki povzroči zaostanek v rasti. Čim večji je kumulativni odmerek sevanja in čim več časa je minilo od takšnega zdravljenja, večje je tveganje za okvaro hipotalamusa in hipofize. Po uporabi večjih kumulativnih odmerkov (> 40 Gy) so tako ugotovili primanjkljaj ravnega hormona pri več kot 90 % otrok že 4 leta po zdravljenju, po uporabi manjših odmerkov (okrog 20 Gy) pa se lahko motnja pojavi šele po 10 letih ali več (1).

Prizadetost hipotalamo-hipofizno-gonadne osi se lahko kaže s prezgodnjo centralno puberteto, najverjetneje zaradi prekinitev kortikalnih inhibitornih signalov. Večji odmerki sevanja (50 Gy) lahko povzročijo hipogonadotropni (sekundarni) hipogonadizem zaradi nezadostnega izločanja gonadotropinov LH in FSH, kar se kaže kot pozna menarha ali primarna amenoreja. Ta motnja se pojavi redkeje kot pomanjkanje ravnega hormona. Upoštevati je treba, da so za ovarije zelo škodljivi tudi alkilizirajoči citostatiki, tako da gre včasih za kombinacijo sekundarne in primarne okvare osi. Možnost zanositve je tako zmanjšana (3).

Pomanjkanje ACTH je pri teh bolnikih večkrat prehodno po zdravljenju z glukokortikoidi, medtem ko je trajna okvara hi-

potalamo-hipofizno-nadledvične osi sorazmerno redka. Navadno je povezana le z uporabo večjih obsevalnih odmerkov (> 40 Gy). V skupini tako zdravljenih otrok v študiji Greena so jo ugotovili pri slabih 40 % bolnikov 4 leta po zdravljenju (4). Večina simptomov in znakov odpovedi skorje nadledvičnic je nespecifičnih. Bolniki so utrujeni, brez apetita, lahko jim je slabo, bruhaajo, hujšajo, so hipotenzivni, v osnovnih preiskavah je pogosta hiponatremija. Vsak drugi bolnik je zato odkrit šele, ko pride do akutne odpovedi skorje nadledvičnic oz. addisonske krize. Če ostane to sorazmerno redko urgentno stanje neprepoznano in ni ustrezno zdravljeno, je skoraj brez izjeme smrtno. Najpogosteje je sprožilni dejavnik ali povod za razvoj krize okužba, lahko pa tudi dehidracija, kirurški poseg brez ustreznega glukokortikoidnega kritja, poškodba, porod, akutni miokardni infarkt ali akutna psihoza (5).

Po zdravljenju z večjimi odmerki sevanja (> 40 Gy) redko pride tudi do pomanjkanja TSH. V že omenjeni raziskavi so jo po 4 letih ugotovili pri dobri petini otrok (4).

Opisana bolnica je na ležišče tumorja skupno prejela kar 50 Gy, tako da je pričakovano postopno prišlo do odpovedi prav vseh hipotalamo-hipofizno-perifernih osi. Ker je bila obsevana šele pri 12 letih, rast ni bila bistveno okrnjena. Zaradi sekundarnega hipogonadizma in posledične primarne amenoreje je večino časa prejemala ustrezno nadomestno zdravljenje. Sekundarna hipotiroza je bila in je še vedno zelo blaga, na meji odkrivanja z laboratorijskimi testi, ki so bili ob rednih kontrolah občasno patološki, včasih pa na spodnji meji normale. Opozoriti velja, da je treba biti v takšnih primerih pri razlagi izvidov previden, saj so lahko vrednosti TSH povsem normalne, neustrezno nizki pa sta le koncentraciji obeh ščitničnih hormonov. Pri sumu, da gre za sekundarno hipotirozo, je zato vedno treba določiti vse 3 parametre, saj samo TSH ne zadošča. Bolnica večino časa ni prejemala L-tiroksina, kar jo je do neke mere ščitilo pred simptomi in znaki neprepoznane insuficiencie delovanja skorje nadledvičnic. Ta se je razkrila šele akutno v obliki addisonske krize, verjetno zaradi dehidracije ob hudi vročini, morda ob okužbi, o

čemer pa nimamo zanesljivih podatkov. Preživela je le zaradi pravočasnega nadomestnega zdravljenja s stresnimi odmerki glukokortikoidov. Med dolgoletnim spremljanjem niso nikdar preverili delovanja nadledvičnih žlez.

## Sklep

Ljudje, ki so bili v otroštvu zdravljeni z obsevanjem (in kemo-terapijo), pozneje pogosto zbolijo zaradi kroničnih bolezni. Med drugim se lahko sčasoma razvijejo motnje delovanja hipotalamusa in hipofize, ki jih je klinično sprva sicer težko prepoznati, lahko pa jih odkrijemo s preprostimi endokrinološkimi testi. Testiranje je treba redno ponavljati in po potrebi uvesti hormonsko nadomestno zdravljenje, če odkrijemo pomanjkanje katerega od hormonov. Tako bolniku močno izboljšamo kakovost življenja, lahko pa tudi preprečimo sicer redke, a smrtno nevarne zaplete.

## Viri

1. Chemaitilly W, Sklar CA. Endocrine complications in long-term survivors of childhood cancers. *Endocr Relat Cancer*. 2010; 17 (3): R141–59.
2. Constine LS, Woolf PD, Cann D, Mick G, McCormick K, Raubertas RF, et al. Hypothalamic- pituitary dysfunction after radiation for brain tumors. *N Engl J Med*. 1993; 328 (2): 87–94.
3. Green DM, Kawashima T, Stovall M, Leisenring W, Sklar CA, Mertens AC, et al. Fertility of female survivors of childhood cancer: a report from the childhood cancer survivor study. *J Clin Oncol*. 2009; 27 (16): 2677–85.
4. Loughton SJ, Merchant TE, Sklar CA, Kun LE, Fouladi M, Broniscer A, et al. Endocrine outcomes for children with embryonal brain tumors after risk-adapted craniospinal and conformal primary-site irradiation and high-dose chemotherapy with stem-cell rescue on the SJMB-96 trial. *J Clin Oncol*. 2008 Mar 1; 26 (7): 1112–8.
5. Neary N, Nieman L. Adrenal insufficiency: etiology, diagnosis and treatment. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2010; 17: 217–23.

*Olga Blatnik, Jurij Miloš Borovšak, Berta Jereb*

## Samo ozdravljenje ni dovolj

### Izveček

Z izboljšanjem zdravljenja malignomov pri otrocih se je izboljšalo njihovo preživetje, vendar se po ozdravitvi sčasoma lahko razvijejo škodljive pozne posledice zdravljenja. Te spremembe, ki so pogosto asimptomatske, lahko pravočasno odkrijemo le, če bolnike redno spremljamo tudi po končanem zdravljenju. V prispevku predstavljamo primer bolnika, ki je bil v otroštvu obsevan in zdravljen s kemoterapijo, umrl pa je mlad z znaki srčne okvare, h kateri je verjetno prispevalo onkološko zdravljenje. Spremembe na srcu je pokazala šele obdukcija.

### Uvod

V zadnjih petih desetletjih se je zdravljenje otrok z malignomi dramatično izboljšalo, s tem pa tudi njihovo preživetje: preživi tudi do 80 % otrok z rakom. Posledica zdravljenja pa so tudi škodljive spremembe, ki se lahko pojavijo še mesece in leta po ozdravitvi primarnega raka. S številnimi raziskavami na tem področju so ugotovili, da 60 do 90 % preživelih odraslih zbolijo za katero od kroničnih poznih posledic zdravljenja in da te v 20 do 40 % ogrožajo in včasih skrajšajo njihovo življenje. Pričakovati je, da bo zgodnejša umrljivost med preživeli še naraščala (1).

Najpogostejše škodljive posledice vključujejo vpliv na rast in razvoj, delovanje organov, reproduktivno zdravje, nastanek sekundarnih tumorjev in vpliv na zdravje potomcev (2). Medtem ko so v zadnjih desetletjih o poznih okvarah na srcu največ poročali po zdravljenju z antraciklini, so neugodne učinke na srce po obsevanju mediastinuma opazovali že zgodaj, vendar o kliničnih opažanjih podrobneje poročajo šele v zadnjem obdobju (3). Tako so v eni izmed študij ugotovili, da je bila srčna okvara na drugem mestu med vzroki smrti med 387 bolniki, ki so se zdravili zaradi Hodgkinove bolezni.

Pozne posledice zdravljenja raka v otroštvu so najbolj odvisne od narave in lokalizacije tumorja ter od načina zdravljenja, vendar sta tveganje za okvaro in stopnja okvare v veliki meri odvisna tudi od številnih drugih dejavnikov, kot so spol, starost ob postavitvi diagnoze, predhodno zdravstveno stanje, življenjske navade, genetski dejavniki.

Posledice zdravljenja raka pri posameznem bolniku ugotavljamo z rednimi kliničnimi pregledi in ustreznimi preiskavami, v redkih primerih pa jih odkrijemo šele z obdukcijo.

### Opis primera

K. L. je bil na Onkološkem inštitutu prvič pregledan julija 1978, star 5 let. Leto dni prej so ga zaradi povečanih bezgavk na vratu pregledovali v murskosoboški bolnišnici. Takrat so mu eno izmed bezgavk odstranili in histološki pregled je

pokazal limfoidno hiperplazijo. Zaradi močno pozitivnega Mantouxovega testa je prejemal Eutizon. Ob kontrolnem pregledu so ugotovili, da so se bezgavke povečale, v krvni sliki pa so odkrili anemijo, normalno sedimentacijo eritrocitov in povečane vrednosti bakra.

Ob prvem pregledu na Onkološkem inštitutu je bilo levo na vratu tipati povečane, med seboj zrasle bezgavke, ki so segale od mandibule do supraklavikularne kotanje in so se pomikale od podlage. Drugod ni bilo tipati povečanih bezgavk, prav tako ni bilo hepatosplenomegalije. Občasno je imel zvišano telesno temperaturo nad 38 °C. Revizija histološkega preparata odstranjene bezgavke je pokazala, da gre za mešanocelični tip Hodgkinove bolezni. S slikovnimi preiskavami so ugotovili, da gre za stadij III B s prizadetostjo vratnih, ingvinalnih, mediastinalnih in retroperitonealnih bezgavk ter vranice. Začel je zdravljenje s kemoterapijo. Do aprila 1979 je prejel 6 ciklov po shemi MOPP. Med zdravljenjem je prebolel herpes zoster, pojavile so se tudi kožne spremembe, najverjetneje v sklopu paraneoplastičnega sindroma. Po kemoterapiji je bil dosežen popoln regres povečanih bezgavk, vrednosti bakra v krvi pa so bile še vedno povečane. Zdravljenje se je končalo julija 1979, ko so bezgavke v vseh prizadetih predelih obsevali z odmerkom 30 Gy.

Redno je hodil na kontrole, najprej na hematološki oddelek otroške klinike v Ljubljani, nato na Onkološki inštitut.

Septembra 1991, ko je bil star 17 let, so ugotavljali zmanjšano, neproporcionalno rast (višina 162 cm), predvsem nižjo sedno višino, atrofijo leve strani vratu in srednjega dela toraksa, vdrt spodnji del sternuma in kifoskoliozo. Izvidi krvnih preiskav in testiranja delovanja hipotalamično-hipofizne osi so bili v mejah normale. Končal je le osnovno šolo. Pri sistematskem pregledu v osmem razredu so mu odkrili šum na srcu, zato so mu odsvetovali nadaljnje šolanje za tesarja. Šum so decembra 1991 opredelili kot sistolični šum 2/6 brez propagacije.

V naslednjih letih je redno hodil na kontrole, izvidi preiskav krvi in ščitničnih hormonov so bili normalni, prav tako rentgenski posnetki pljuč in mediastinuma. Ker se je še vedno želel izučiti za tesarja, so po pregledu vseh izvidov (rentgen pljuč in srca, ventrikulografija srca) in avskultaciji srca sklenili, da ni znakov bolezni, zaradi katerih bi mu ta poklic odsvetovali, zato je dobil zdravniško potrdilo. Povedal pa je, da kadi in pogosto zahaja v diskoteke.

Aprila 1994 je na kontroli povedal, da si je glede tesarskega poklica premislil, saj je dobro zaslužil s priložnostnimi, težkimi fizičnimi deli, ki jih je opravljal tudi po 12 ur na dan.



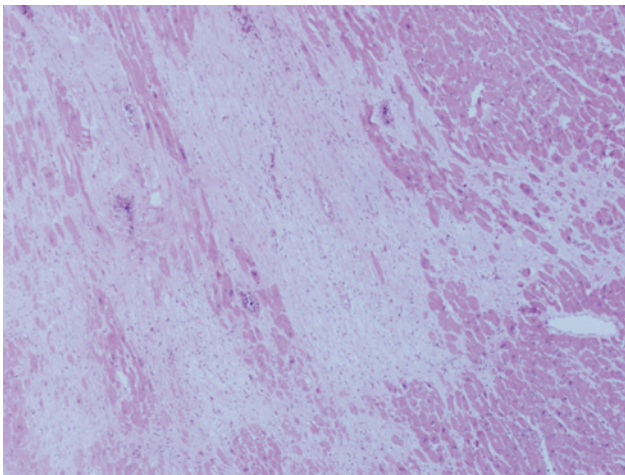
Ob pregledu aprila 2000 še vedno ni imel redne zaposlitve. Opravljal je težka dela in še vedno je kadil. Jemal ni nobenih zdravil. Pri pregledu ni bilo novih sprememb, sistolični šum je bil še prisoten. Priporočili so mu pregled pri endokrinologu, vendar se zanj ni odločil, obljubil pa je, da ga bo opravil naslednje leto.

Na kontrolo ga ni bilo. Po ponovnih vabilih se je zadnjikrat oglašil novembra 2004, ko je bilo ugotovljeno nespremenjeno stanje. Svetovanega pregleda pri kardiologu ni opravil. Kljub vabilom na ponovni pregled na Onkološki inštitut ni prišel.

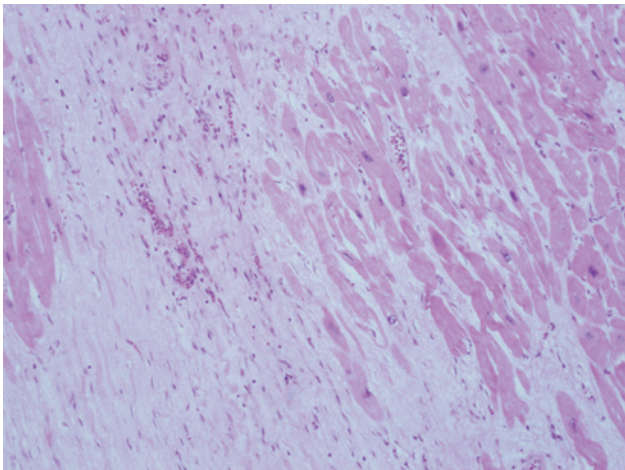
Umril je v splošni bolnišnici Murska Sobota 4. maja 2008, star 35 let. V isti bolnišnici je bila opravljena obdukcija.

Neposredni vzrok smrti je bila odpoved ishemično okvarjenega, blago hipertrofičnega srca. V zadnji steni levega ventrikla in interventrikularnem septumu so bile številne brazgotine različne starosti (Slika 1, Slika 2), na koronarnih arterijah pa številni aterosklerotični plaki, ki svetline žil niso pomembneje ožili. Makroskopskega suma, da gre za akutni miokardni infarkt lateralne stene desnega ventrikla, histološko nismo potrdili. Na srčnih zaklopkah ni bilo patoloških sprememb. Ateroskleroza aorte je bila zmerna.

**Slika 1.** Brazgotina v miokardu.



**Slika 2.** Brazgotina v miokardu.

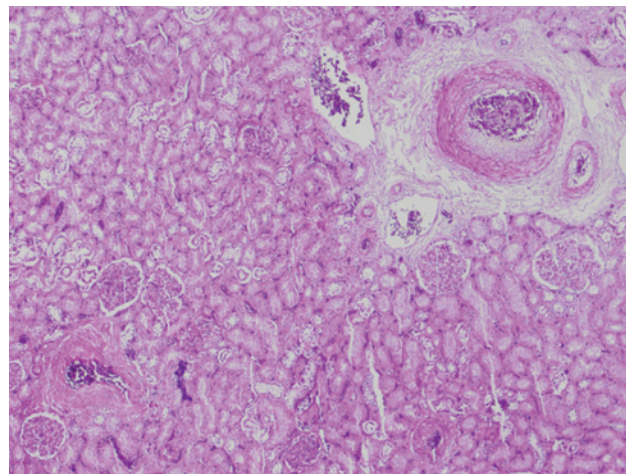


V pljučih so bili vidni številni intraalveolarni siderofagi, posreden dokaz levostranskega srčnega popuščanja, v zmerno povečani vranici pa fibroplazija rdeče pulpe, posledica kronične kongestije. V jetih ni bilo prepričljivih histoloških znakov kroničnega zastoja.

V ledvicah smo odkrili fibrointimalno hiperplazijo posameznih večjih žil (Slika 3) in hialinozo posameznih arteriol, ki ju pri sicer zdravem človeku v teh letih ne bi pričakovali. Običajno sta posledica arterijske hipertenzije, vendar menimo, da sta bili v tem primeru najverjetneje posledica obsevanja. Na glomerulih, tubulih in v intersticiju ni bilo pomembnejših histopatoloških sprememb, našli smo le še majhen (5 mm v premeru) metanefrični adenom, ki je bil najbrž asimptomatski.

Znakov za ponovitev Hodgkinovega limfoma ni bilo.

**Slika 3.** Fibrointimalna hiperplazija večjih žil v ledvicah.



## Diskusija

Srčno-žilne bolezni so pomemben zaplet obsevanja mediastinuma zaradi malignomov, predvsem Hodgkinovega limfoma in karcinoma dojke, pa tudi pljučnega karcinoma, germinalnih tumorjev in tumorjev timusa. Razvijejo se leta po končanem zdravljenju, najbolj pa so ogroženi tisti, ki so bili zdravljeni v otroštvu ali v najstniških letih. Prizadete so lahko vse strukture srca – perikard, miokard, zaklopke, prevodni sistem in koronarne arterije. Okvara miokarda in perikarda po obsevanju je posledica okvare drobnega žilja, predvsem endotelnih celic, zaradi česar postopno pride do obstrukcije svetline žil in nastanka trombov. Sčasoma se kljub proliferaciji nepoškodovanih endotelnih celic zmanjša število prehodnih kapilar, kar privede do ishemije in fibroze. Ta povzroča spremenjeno complianco miokarda, okvaro prevodnega sistema, zadebelitve in adhezije perikarda. Posledica fibroziranega venskega in limfnega žilja je tudi ovirana drenaža zunajcelične tekočine, kar pripomore k razvoju perikardnega izliva (4).

Tudi na zaklopkah se razvije fibroza (s kalcifikacijami ali brez njih). Patogeneza njenega nastanka ni pojasnjena. Ker so zaklopke avaskularne, je ne moremo pripisati okvari mikrocirkulacije, morda pa igra vlogo v njenem razvoju višji tlak v sistemskem obtoku, saj sta pogosteje prizadeti mitralna in aortna zaklopka (4).

Obsevanje vpliva tudi na koronarne arterije, najverjetneje prek podobne okvare drobnih žil kot v miokardu, kar vodi v fibrointimalno hiperplazijo, tromboze, morda tudi v odlaganje lipidov. Poročali so, da je, v primerjavi z običajno koronarno boleznijo, v koronarnih žilah po obsevanju količina gladkih mišic medije znatno zmanjšana, izrazita pa je fibroza medije in adventicije (4). Kaže, da je pri obsevanih bolnikih, ki imajo druge dejavnike tveganja za razvoj srčno-žilnih bolezni (npr. prehrana z veliko maščob, kajenje), ateroskleroza pospešena. Večjo incidenco fibroze in arterioskleroze po obsevanju so ugotavljali tudi v drugih žilah, npr. karotidnih in ledvičnih arterijah. Pri našem bolniku smo ugotovili blage do zmerne aterosklerotične spremembe na ledvičnem žilju, vendar brez drugih sprememb na ledvičnem parenhimu.

Tveganje za srčno okvaro po obsevanju mediastinuma je večje pri tistih, ki so bili obsevani v otroštvu, in pri tistih, ki so skupno prejeli več kot 30 Gy. Klinična slika je pestra, od asimptomatskih stanj do akutnih, katastrofalnih dogodkov.

Pomemben dejavnik tveganja za srčno okvaro pri onkoloških bolnikih je tudi kemoterapija, zlasti zdravljenje z antraciklini, npr. doksorubicinom, ki okvarja miokard. Obsevanje najverjetneje še poveča kardiotsičnost antraciklinov (4). Da bi se izognili srčnim okvaram, moramo ob hkratnem zdravljenju s kemoterapijo skrbno uravnavati odmerke obsevanja.

### Sklep

Predstavili smo primer bolnika, ki se je v otroštvu zdravil zaradi Hodgkinove bolezni in je zaradi srčne odpovedi umrl mlad, brez znakov raka. Tveganje za srčno okvaro po obsevanju je večje pri tistih, ki so bili obsevani v otroštvu, in pri tistih, ki so prejeli skupno več kot 30 Gy. Take bolnike je treba spremljati do konca življenja, tudi z ehokardiografskimi preiskavami, s katerimi lahko odkrijemo spremembe na srcu, ki so za življenje pogosto asimptomatske (2). Pri našem bolniku jih z opravljenimi preiskavami nismo ugotovili.

Na njegovo zgodnjo smrt sta poleg maligne bolezni in zdravljenja najverjetneje vplivala tudi predhodno zdravstveno stanje in način življenja. Na vabila na kontrolne preglede v ambulantno za pozne posledice in kontrolne preiskave se je neredno odzival. Opravljal je težka fizična dela, ki zanj niso bila primerna, in veliko je kadil. Domnevamo lahko, da bi ob primerni klinični obravnavi in bolj zdravem načinu življenja lahko dosegel višjo starost. Nesorazmerje med klinično sliko in izvidom obdukcije nas opozarja, da moramo računati z asimptomatsko srčno okvaro. Prispevek obdukcije k našemu razumevanju takšnih primerov pa je bistvenega pomena.

### Literatura

1. National Cancer Institute, Late effects of treatment for childhood cancer. url: <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/lateeffects/HealthProfessional>
2. Jereb B. Model for long-term follow-up of survivors of childhood cancer. *Med Pediatric Oncol* 2000; 34 (4): 256–258.
3. Balažic J, Frković-Grazio S, Jereb B. Cardiac death 25 years after successful treatment for Hodgkin's disease – case report. *For Sci Int Suppl Ser* 2009; 1 (1): 43–45.
4. Adams MJ, Hardenbergh PH, Constine LS, Lipshultz SE. Radiation-associated cardiovascular disease. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2003; 45: 55–75.
5. Rakovec P, Zadravec Zaletel L, Latifić Jasnić D, Jereb B. Prizadetost srca po obsevanju in kemoterapiji Hodgkinove bolezni (opis primera). *Onkologija* 2011; 1: 59–60.

*Mojca Čížek Sajko, Uršula Julija Sajko in Berta Jereb*

## Samomori med osebami, zbolelimi za levkemijo v otroštvu, v Sloveniji

### Izvleček

Pri osebah, ki so v otroštvu zbolele za rakom, so pogosto prisotne telesne in psihosocialne posledice bolezni ter njenega zdravljenja. Mnoge raziskave so pokazale, da je pri osebah z izkušnjo raka v otroštvu depresivnost in samomorilno vedenje močnejše izraženo. V naši raziskavi smo proučili pojavljanje samomorov pri osebah, ki so v otroštvu zbolele za levkemijo, v primerjavi s splošno populacijo v Sloveniji, v obdobju 1978–2010. Pričakovano število samomorov smo izračunali na osnovi kontrolne skupine posameznikov iz splošne populacije, ki je bila s skupino preiskovancev, tj. oseb, ki so v otroštvu zbolele za levkemijo, izenačena po spolu, starosti ob začetku opazovanja, letu začetka opazovanja in dolžini opazovanja. Raziskava je pokazala, da med tistimi, ki so v otroštvu zboleli za levkemijo, v letih 1978–2010 nobena oseba ni storila samomora, kar se statistično značilno ne razlikuje od pričakovanega števila samomorov (0,448) v primerljivi splošni populaciji v Sloveniji. Ugotovitve raziskave nakazujejo, da kljub znano bolj izraženem samomorilnem vedenju med preživelimi raka v otroštvu v Sloveniji v primerjavi s splošno populacijo pojavljanje samomorov pri osebah, zbolelih za levkemijo v otroštvu, ni pogostejše kot v splošni populaciji.

### Uvod

V Sloveniji vsako leto za rakom zbolijo približno 50 otrok (1). Najpogostejša vrsta raka pri otrocih je levkemija, ki se pojavi pri 30 odstotkih otrok (2). Čeprav pojavnost raka pri otrocih v zadnjih desetletjih stalno narašča, umrljivost pada (3). Glavni vzroki za izboljšanje rezultatov zdravljenja so boljša osveščenost in zato zgodnejša diagnoza ter kombinacija več metod zdravljenja. Cilj zdravljenja je pozdraviti otroka s čim manj posledicami. To pomeni, da je treba vse načine zdravljenja uporabiti čim bolj 'varčno', da so posledice čim manjše. Metode zdravljenja, ki so učinkovitejše in zagotavljajo višje preživetje otrok, lahko poslabšajo kakovost preživetja (4). Pri približno 50 odstotkih otrok, ki so bili zdravljeni zaradi raka, se pojavijo pozne telesne okvare (5). Poleg telesnih okvar pa so pogoste tudi motnje na področju čustvovanja (4). Čustvene posledice pogosto nastopijo zaradi soočanja z boleznijo v otroštvu, v nekaterih primerih zaradi dolgotrajnega bolnišničnega zdravljenja, občutja nemoči in anksioznosti (tesnobe), pa tudi spremenjenega stika s starši ter z zunanjim svetom (4, 6). Številne tuje raziskave so pokazale, da je pri osebah, ki so preživele raka v otroštvu, več samomorilnega vedenja in da je tveganje za samomor večje kot v splošni populaciji (7–9). Svetičič in sod. (10) so podobno raziskavo izvedli za slovenski prostor. Proučevali so pojav depresivnosti in samomorilnega vedenja med preživelimi raka v otroštvu. Ugotovili so, da je med osebami z izkušnjo raka zmerna do huda depresivna simptomatika približno trikrat pogostejša kot v kontrolni

skupini brez te izkušnje, pogostost samomorilnega vedenja pa se med skupinama ni razlikovala. Zanimivo je, da so udeleženci raziskave, ki niso nikoli hodili na skupinska srečanja, ki jih organizira Onkološki inštitut Ljubljana, poročali o depresivni simptomatiki v dvakrat večjem številu kot tisti, ki so se udeleževali skupinskih srečanj.

Sledenje poznih posledic zdravljenja raka v otroštvu je v Sloveniji sistematsko urejeno že od leta 1986, ko je bila v okviru onkološkega inštituta ustanovljena ambulanta za dolgoročno spremljanje mladih odraslih, ki so v otroštvu zboleli za rakom (11). Poleg ambulante za pozne posledice na onkološkem inštitutu od leta 1994 izvajajo tudi redna skupinska srečanja nekdanjih bolnikov (12). Na srečanjih, ki potekajo enkrat mesečno, sodelujejo tako nekdanji bolniki kot strokovni delavci. Cilj srečanj je nudenje dodatne psihološke podpore v obliki pogovorov.

Glede na izsledke omenjene domače raziskave (10) in glede na aktivno delovanje programa skupinskih srečanj nekdanjih bolnikov bi pričakovali, da tudi pogostost samomorov med osebami z izkušnjo raka v otroštvu kakor pogostost samomorilnega vedenja ni večja, morda je celo manjša, kot je pogostost v primerljivi splošni populaciji. Namen raziskave je bil tako proučiti, kakšna je pogostost samomorov pri osebah, ki so v otroštvu zbolele za najpogostejšim rakavim obolenjem, levkemijo, v primerjavi s pogostostjo samomorov v primerljivi splošni populaciji v Sloveniji.

### Metode dela in bolniki

#### Preiskovanci in kontrolna skupina

V raziskavo smo vključili osebe, ki so v otroštvu (do 18. leta starosti) zbolele za levkemijo in so v evidenci Registra raka RS na Onkološkem inštitutu Ljubljana. Vključitveni kriteriji so bili: starost preiskovanca ob začetku opazovanja vsaj 5 let, leto diagnoze levkemije v obdobju 1978–2010 ali leto diagnoze levkemije pred letom 1978 in preiskovanec živ vsaj do leta 1978.

Za vsakega preiskovanca smo zabeležili spol, leto rojstva, leto diagnoze, način zdravljenja, leto smrti ali zadnji podatek iz Registra raka RS, da je oseba še živa, ter podatek o tem, ali je oseba storila samomor ali ne (tj. status preiskovanca ob koncu opazovanja).

Kontrolno skupino so predstavljali prebivalci Slovenije, izenačeni s skupino preiskovancev glede na štiri značilnosti: spol, starost ob začetku opazovanja, leto začetka opazovanja in čas opazovanja (v letih).

Za osebe kontrolne skupine smo dobili podatke od Statističnega urada Republike Slovenije (SURS). Ker ima SURS na voljo podatke o samomorih, ločeno po spolu, šele od leta 1978, smo kot opazovalno obdobje izbrali leta v obdobju 1978–2010. Starost oseb je v razpredelnicah SURS-a prikazana v petletnih starostnih skupinah, zato smo starostne skupine



tako oblikovali tudi pri preiskovancih.

Kot leto začetka opazovanja smo upoštevali leto diagnoze levkemije, če je bila diagnoza postavljena v letih 1978–2010 in je bil preiskovanec ob diagnozi star vsaj pet let - če je bil mlajši, smo leto začetka opazovanja izračunali tako, da smo k letu diagnoze prišteli razliko v letih do starosti preiskovanca pet let. Pri preiskovancih, ki so imeli diagnozo postavljeno pred letom 1978 in so bili živi še vsaj v letu 1978 ter hkrati stari pet let ali več, smo kot leto začetka opazovanja upoštevali leto 1978 - če so bili mlajši, smo leto začetka opazovanja ponovno izračunali tako, da smo k letu diagnoze prišteli razliko v letih do starosti preiskovanca pet let.

Čas opazovanja smo opredelili kot leta od začetka opazovanja do konca opazovanja. Konec opazovanja je predstavljalo leto 2010, če je bil preiskovanec takrat še živ, sicer pa je bilo to tisto leto v obdobju 1978–2010, ko smo za preiskovanca še imeli zadnji podatek, da je živ. Za preiskovance, ki so v opazovanem obdobju umrli, je bilo leto konca opazovanja leto njegove smrti.

Za vsako leto opazovanja smo za prebivalce Slovenije, ki so bili istega spola in iste starosti oz. starostne skupine ob začetku opazovanja kot osebe iz skupine preiskovancev, zabeležili število samomorov in število živih. Iz števila samomorov in števila živih smo izračunali delež samomorov za vsako opazovano leto. Nato smo deleže samomorov za vsa opazovana leta sešteli in tako dobili pričakovano število samomorov v skupini preiskovancev, ki so v otroštvu zboleli za levkemijo.

## Statistična obdelava podatkov

Osnovne demografske in klinične podatke smo predstavili z aritmetično sredino in standardno deviacijo za številske spremenljivke ter z deleži za opisne spremenljivke. Podatek o pričakovanem številu samomorov smo dobili z računalniškim programom za iskanje ustreznih kontrol v splošni populaciji in za izračun pričakovanega števila samomorov, ki so ga osnovali na Inštitutu za biostatistiko in medicinsko informatiko v Ljubljani. Razliko med opaženim deležem samomorov v skupini preiskovancev in pričakovanim deležem samomorov glede na podatek iz splošne populacije v Sloveniji smo testirali z binomskim testom.

Meja statistične pomembnosti je bila pri  $\alpha = 0,05$ . Podatke smo obdelali s statističnim programom PASW 18 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, ZDA).

## Rezultati

V opazovanem obdobju 1978–2010 je bilo v Registru raka RS zabeleženih 1.647 otrok, obolelih za rakom in starih vsaj pet let. Vseh 1.647 otrok je / je bilo državljanov Slovenije in živijo / so živeli v Sloveniji. Od vseh otrok z rakom jih je 430 zbolelo za levkemijo, kar je 26,1 odstotka. Prevalenca levkemije pri otrocih v Sloveniji v obdobju 1978–2010 je tako 26,1 na 100 otrok z rakom.

V raziskavo smo vključili 430 oseb, ki so v opazovanem obdobju 1978–2010 obolele za levkemijo in so bile stare vsaj pet let. Osnovne demografske in klinične značilnosti preiskovancev so prikazane v tabeli 1.

Za vsakega od preiskovancev smo v Registru raka RS preverili status ob zaključku opazovanja. Ugotovili smo, da v opazovanem obdobju nihče med njimi ni storil samomora, 153 jih je umrlo iz drugega razloga, 277 pa jih je bilo ob koncu opazovanja še živih.

S programom, ki je med splošno populacijo poiskal ustrezne kontrole za preiskovance v raziskavi, smo izračunali tudi

**Tabela 1.** Demografske in klinične značilnosti preiskovancev

Značilnost	Preiskovanci (N=430)
Spol, ženske, n (%)	204 (47,4)
Starost ob diagnozi, leta	6,8 (4,5), [0–17]
Starost ob začetku opazovanja, leta	7,9 (3,7), [5–19]
Starost ob koncu opazovanja, leta	18,7 (10,2), [5–47]
Čas opazovanja, leta	11,8 (9,9), [1–33]
Zdravljenje, n (%) <sup>2</sup>	
KRG = kirurški poseg	0 (0)
RT = radioterapija	3 (0,7)
KT = kemoterapija	162 (37,9)
KRG + RT	1 (0,2)
KRG + KT	2 (0,5)
RT + KT	256 (60,0)
KRG + RT + KT	3 (0,7)

1 Vrednosti za številske spremenljivke so prikazane kot aritmetična sredina (standardna deviacija) in minimum, maksimum.

2 Pri treh preiskovancih manjkajo podatki o zdravljenju; odstotki so izračunani glede na preiskovance, za katere imamo podatke (n = 427).

pričakovano število samomorov med preiskovanci, če se število samomorov med osebami, ki so v otroštvu zbolele za levkemijo, in splošno populacijo naj ne bi razlikovalo. Izračunano pričakovano število samomorov za opazovano obdobje je 0,448. Na osnovi pričakovanega števila samomorov smo izračunali še pričakovano verjetnost za samomor v skupini preiskovancev, ki smo jo potrebovali za ugotavljanje razlike med dejanskim in pričakovanim številom samomorov. Pričakovana verjetnost samomora je  $0,448 / 430 = 0,0010427$ . Z binomskim testom smo izračunali, kolikšna je verjetnost, da med 430 osebami ne zabeležimo nobenega samomora, pri čemer je pričakovana verjetnost samomora 0,0010427. Izračun je pokazal, da je verjetnost za to 1. Ali povedano drugače, število samomorov se pri osebah, ki so v otroštvu zbolele za levkemijo, statistično značilno ne razlikuje od števila samomorov v primerljivi splošni populaciji v Sloveniji ( $p = 1$ ).

## Razprava in sklepi

V raziskavi smo ugotovili, da se število samomorov pri osebah, ki so v otroštvu zbolele za levkemijo, statistično značilno ne razlikuje od števila samomorov v primerljivi splošni populaciji v Sloveniji. V celotni skupini 430 opazovancev namreč nismo zabeležili niti enega samomora. Seveda na osnovi te ugotovitve ne moremo oblikovati trdnih zaključkov. To je pač posebnost naše majhne države, kjer v vseh letih od ustanovitve Registra raka RS beležimo le nekaj več kot 2.000 oseb, ki so v otroštvu zbolele za rakom. Povsem drugačna situacija je npr. v Veliki Britaniji, od koder poročajo o nekaj več kot 400.000 obolelih za rakom (13), med katerimi so v desetletnem obdobju opazovanja zabeležili 166 samomorov, na Norveškem pa so med nekaj manj kot 500.000 bolniki z rakom zabeležili samomor pri 589 osebah (14).

Na osnovi ugotovitev naše raziskave sicer ne moremo zaključiti, da se osebe z izkušnjo raka redkeje odločijo za samomor kot osebe, ki te izkušnje nimajo, vsekakor pa nismo

ugotovili povečane pojavnosti samomorov med rakavimi bolniki v primerjavi s splošno populacijo, kot jo sicer ugotovljajo nekateri tuji avtorji. V angleški raziskavi iz leta 2009 (13) so ugotovili povečano tveganje za samomor pri osebah, obolelih za rakom (razmerje ogroženosti = 1,36), podobno poroča tudi norveška raziskava iz leta 2004 (razmerje med opaženim in pričakovanim številom samomorov = 1,48) (14). Za primerjavo s Slovenijo, ki je po pogostosti samomorov v splošni populaciji v evropskem merilu na četrtem mestu (18,7 samomora / 100.000 prebivalcev), je stopnja samomorov v splošni populaciji na Norveškem nižja - 11,5/100.000 prebivalcev, in še nižja v Veliki Britaniji (6,6 samomora / 100.000 prebivalcev) (15).

Za razliko od omenjenih držav je razmerje med opaženim in pričakovanim številom samomorov pri osebah, obolelih za levkemijo v otroštvu v Sloveniji, enako 0 (0/0,448). Seveda je pričakovati, da bi bilo razmerje za neko daljše opazovano obdobje večje od 0, torej, da bi vsaj kakšna oseba z izkušnjo raka v otroštvu naredila samomor. Predvsem pa smo lahko v naši raziskavi opazovali le relativno majhno populacijo. Morebiti pa je del odgovora, zakaj nismo v opazovani populaciji zabeležili nobenega samomora, tudi v tem, da pri nas že dolga leta obstaja aktivno spremljanje oseb, ki so v otroštvu zbolele za rakom, ter dobro organizirana redna srečanja prizadetih in ustrezno usposobljenega zdravstvenega osebja. Da lahko v Sloveniji natančno spremljamo vse osebe, ki so v otroštvu zbolele za rakom, je mogoče prav zato, ker je to majhna država in so vsi rakavi bolniki med zdravljenjem obravnavani v enem samem zdravstvenem centru, in prav tako tudi kasneje, ko zdravstveno ustanovo že zapustijo. V drugih državah je organizacija spremljanja nekdanjih rakavih bolnikov bistveno težja in zato lahko tudi manj učinkovita. Pri primerjavi naše raziskave z omenjenima raziskavama (13, 14) velja sicer upoštevati, da sta ti zajeli vse bolnike z rakom, ne glede na to, ali so zboleli v otroštvu ali kasneje, poleg tega sta obravnavali vse diagnoze raka, ne le levkemije. Iz rezultatov je razvidno, da je bil razpon starosti preiskovancev ob koncu opazovanja zelo širok - od pet do 47 let. To pomeni, da smo nekatere osebe opazovali manj kot eno leto, druge pa celotno opazovano obdobje 1978–2010. Tako seveda preiskovanci 'niso imeli enako mnogo let na voljo, da storijo samomor', vendar smo prav to tudi upoštevali pri oblikovanju ustrezne kontrolne skupine, ki smo jo poenotili s preiskovanci glede na čas opazovanja, spol, starost ob začetku opazovanja in leto začetka opazovanja.

## Zaključki

V raziskavi smo ugotovili, da se število samomorov pri osebah, ki so v otroštvu zbolele za levkemijo, statistično značilno ne razlikuje od števila samomorov v primerljivi splošni populaciji v Sloveniji. Naše domneve, da je pogostost samomorov pri osebah, ki so v otroštvu zbolele za levkemijo, manjša od pogostosti samomorov v primerljivi splošni populaciji v Sloveniji, ne moremo potrditi. Vendar pa rezultat nakazuje na to, da se osebe z izkušnjo raka v otroštvu ne odločajo za samomor v večjem številu kot osebe brez te izkušnje. Domnevamo lahko, da so nekdanji bolniki zaradi svoje posebne in travmatične izkušnje morda 'zavarovani' pred usodnim dejanjem. Predvidevamo tudi, da k ohranjanju psihične stabilnosti pomembno prispevajo redna skupinska srečanja mladih odraslih, ki so v otroštvu zboleli za rakom, ki jih organizira Onkološki inštitut Ljubljana.

## Literatura

1. Register raka RS. [URL: [http://www.onko-i.si/dejavnosti/epidemiologija\\_in\\_register\\_raka/registri\\_raka/register\\_raka\\_rs/index.html](http://www.onko-i.si/dejavnosti/epidemiologija_in_register_raka/registri_raka/register_raka_rs/index.html)], 14. 1.2012.
2. Zdravec Zaletel L. Rak pri otrocih. V: Hočevar M, Novakovič S, Jezeršek Novakovič B, Strojani P, Žgajnar J (ur.). Onkologija. Mladinska knjiga, Ljubljana, 2009, 403-415.
3. Pohar Perme M, Jereb B. Trends in survival after childhood cancer in Slovenia between 1957 and 2007. *Pediatr Hematol Oncol* 2009; 26: 275-286.
4. Jereb B. Uspehi in neuspehi zdravljenja malignih bolezni pri otrocih. *Onkologija* 1998; 2: 4-8.
5. Oeffinger KC, Eshelman DA, Tomlinson GE, Buchanan GR. Programs for adult survivors of childhood cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2864-2867.
6. Jereb B, Korenjak R, Kržišnik C, Petrič-Grabnar G, Zdravec-Zaletel L, Anžič J, Stare J. Late sequel in children treated for brain tumors and leukemia. *Acta Oncologica* 1994; 33: 159-164.
7. Filiberti A, Ripamonti C. Suicide and suicidal thoughts in cancer patients. *Tumori* 2002; 88: 193-199.
8. Björkenstam C, Edberg A, Ayoubi S, Rosén M. Are cancer patients at higher suicide risk than the general population? *Scand J Public Health* 2005; 33: 208-214.
9. Recklitis CJ, Diller LR, Li X, Najita J, Robison LL, Zeltzer L. Suicide ideation in adult survivors of childhood cancer: a report from the childhood cancer survivor study. *J Clin Oncol* 2010; 28: 665-661.
10. Svetičič J, Marušič A, Jereb B. Ali je med preživelimi raka v otroštvu več depresivnosti in samomorilnega vedenja? *Onkologija* 2006; 10: 75-80.
11. Jereb B. Model for long-term follow-up of survivors of childhood cancer. *Med Pediatr Oncol* 2000; 34: 256-258.
12. Bürger-Lazar M, Korenjak R, Jereb B. Skupinska srečanja mladih odraslih, ki so v otroštvu preboleli raka. *Onkologija* 2001; 5: 84-86.
13. Robinson D, Renshaw C, Okello C, Moller H, Davies EA. Suicide in cancer patients in South East England from 1996 to 2005: a population-based study. *Br J Cancer* 2009; 101: 198-201.
14. Hem E, Loge JH, Haldorsen T, Ekeberg O. Suicide risk in cancer patients from 1960 to 1999. *J Clin Oncol* 2004; 22: 4209-4216.
15. Eurostat: Death due to suicide. [URL: <http://epp.eurostat.ec.europa.eu/tgm/table.do?tab=table&init=1&plugin=1&language=en&pcode=tps00122>], 20. 12. 2011.

Lorna Zadavec Zaletel, Katarina Osolnik in Berta Jereb

## Prizadetost pljuč in srca po obsevanju ter kemoterapiji Hodgkinove bolezni

### Izvleček

Akutne in kronične okvare pljuč po zdravljenju raka v otroštvu so po sodobnem zdravljenju redke in običajno brez kliničnih znakov ter simptomov. Pri bolnici, ki je bila v otroštvu zdravljena zaradi Hodgkinovega limfoma z obsevanjem vratu, supraklavikularnih bezgavk in mediastinuma ter s kemoterapijo, so kvarne posledice verjetna kombinacija neugodnih učinkov tega zdravljenja na srce in pljuča. Pri naši bolnici je glede na potek in napredovanje pljučne prizadetosti v ospredju vaskularna prizadetost - pljučna vaskulopatija, ki je bila s histološkim pregledom biopsata pljučnega tkiva tudi potrjena. Pri opisu želimo opozoriti na kroničen ter progredient potek bolezni, ki terja zahtevno obravnavo specialistov in 22 let po zdravljenju povzroča težko invalidnost.

### Uvod

Akutne in kronične okvare pljuč po zdravljenju raka v otroštvu so med drugimi lahko pneumonitis, pljučna fibroza in spontani pneumotoraks (1). Po sodobnem zdravljenju so takšne posledice redke, običajno so brez kliničnih simptomov. Pri oceni tveganja za pljučne okvare je treba upoštevati specifične kemoterapevtske agense ter volumen in dozo obsevanja pljuč. Tveganje za kronično okvaro pljuč po zdravljenju še dodatno povečajo npr. infekcija, druge bolezni (npr. astma), kajenje in operativni posegi. Poročali so o 5 % kumulativni incidenci pljučne fibroze pri otrocih, zdravljenih zaradi raka z obsevanjem, in samo o 1 % pri tistih, ki so bili zdravljeni zgolj s kemoterapijo (2).

Z Rtg preiskavo 242 preživelih od raka v otroštvu so bile ugotovljene različne spremembe (limfadenopatija, fibroza pljuč, zadebeljena pleura) pri 79 osebah (22 %), najpogosteje pri tistih, ki so imeli obsevani mediastinum. S testi pljučne funkcije pa so bile ugotovljene abnormalne vrednosti pri 25 % oseb, prav tako največ pri nekdanjih bolnikih, zdravljenih zaradi HB ali NHL. Dva od istih preiskovancev sta umrla, eden zaradi mezotelioma, drugi zaradi pljučnega raka. Na osnovi teh izkušenj se priporoča predvsem spirometrija za ugotavljanje pljučnih okvar in Rtg, predvsem zaradi možnosti sekundarnega tumorja (3, 4).

Pri opisu naše bolnice želimo opozoriti na kroničen in progredient potek bolezni, ki terja zahtevno obravnavo specialistov ter 22 let po zdravljenju povzroča težko invalidnost.

### Prikaz primera

Deklica M. Š. je bila **januarja 1980**, v starosti 12 let, zaradi težke sape sprejeta v bolnišnico. Ugotovili so pleuralni izliv in velik mediastinalen tumor. Histološki pregled z mediastinoskopijo odvetega vzorca mediastinalnega tumorja je pokazal,

da gre za Hodgkinovo bolezen (HB) tipa nodularna skleroza. V fizikalnem pregledu so ugotavljali otekline obraza in vratu ter razširjene vratne žile zaradi sindroma vene cave. Zaradi težkega stanja so uvedli obsevanje mediastinuma in kortikosteroide (Ultralan) Med obsevanjem je prebolela herpes zooster. Po obsevanju (30 Gy, 2 Gy na dan, skozi dve opozitni polji na Philips Rtg-aparatu) se je stanje izboljšalo, edem obraza in pleuralni izliv sta izzvenela, tumor v mediastinumu se je zmanjšal, tipati pa je bilo povečane bezgavke na vratu. Citološki pregled punktata teh bezgavk je potrdil diagnozo HB.

Po izboljšanju in končanem obsevanju mediastinuma je bila opravljena »staging laparatomija« z biopsijo kostnega mozga, paraaortnih, mezenterialnih in bezgavk hilusa vranice, punkcijo jeter ter splenektomijo. Nikjer ni bila ugotovljena HB, zato je bil določen stadij II. Zaradi zelo težke klinične simptomatike in velikega mediastinalnega tumorja ob diagnozi je bila uvedena kemoterapija po shemi MOPP (Nitrogen Mustard, Oncovin, Procarbazine, Pronison). Prejela je skupno šest ciklov te kemoterapije in imela še obsevanje vratu ter supraklavikularnih kotanj, z odmerkom 30 Gy. Zdravljenje je zaključila **septembra 1980**; vratne bezgavke niso bile več tipljive, rentgenski izvid pljuč, mediastinuma in srca je bil v mejah normale. Deklica je bila redno pregledovana na kontrolah v ambulanti pediatrične klinike, recidiva bolezni niso ugotovili. Zaradi splenektomije so priporočali cepljenje s pneumovaks vakcino in vakcino proti hemofilus influence, enkrat na pet let.

**Novembra 1988** je bila poklicana za nadaljnje kontrole v ambulanto za ugotavljanje poznih posledic zdravljenja raka v otroštvu na Onkološkem inštitutu Ljubljana. Navajala je obstipacijo in porast telesne teže, recidiva bolezni ni bilo najti, hemogram in biokemijski izvidi krvi so bili v mejah normale, razen povišane vrednosti TSH. Zaradi povišane vrednosti TSH in kliničnih znakov hipotiroze je bila uvedena terapija z Vobenolom. Ob nadaljnjih kontrolah so ugotavljali izboljšanje zdravstvenega stanja in normalne vrednosti TSH, T3, T4, Tg ter ščitničnih protiteles.

**Marca 1991** je nekdanja bolnica imela spontani splav z abrazijo.

**Januarja 1992** je bila ponovno noseča. Bila je Rh negativna, soprog pa Rh pozitiven. Ob pregledu je bila brez znakov recidiva, krvni izvidi so bili v mejah normale. Rodila je zdravo hčerkico, brez zapletov.

**Augusta 1994** je začela suho kašljati, v trajanju nekaj tednov, imela je bolečine v prsih, povišane telesne temperature pa ni imela. Z Rtg pregledom pljuč v bolnišnici Jesenice so ugotovili interstrialne infiltrate v parenhimu v levih pljučih in uvedli terapijo z antibiotiki (sprva hiconcil, nato eritromicin in še vibramicin).

**Novembra 1995** je prebolela tonzilitis, z visoko vročino. Prejemala je ospen in se pozdravila. Nadaljevala je z vsakoletnimi kontrolami. Redno je prejemala vobenol.

**Decembra 1997** ni ugotavljala bistvenih sprememb. Kot ob prejšnjih pregledih je bila prisotna atrofija mehkih tkiv nad sternumom in paravertebralno v obsevanem predelu. Navajala je občasne temperature in neopredeljive bolečine levo v prsnem košu ob naporni hoji. Rtg pljuč in krvni izvidi so bili v mejah normale.

**Maja 1998** je prebolela respiratorni infekt. Kašelj in vročina sta po terapiji z antibiotikom fromilidom izzvenela.

**Oktobra 2001** je imela spontani splav.

**Junija 2002** je ob pregledu navajala razbijanje srca, ne pa bolečin. Pregledana je bila pri kardiologu, z EHO srca so ugotovili fibrozo lističev aortne zaklopke z manjšo aortno insuficienco, rahlo zadebeljenost lističev mitralne zaklopke, znake prolapsa sprednjega lista, hemo-dinamsko pomembno mitralno insuficienco ter manjšo trikuspidalno insuficienco.

**Julija 2003** je bil zaradi zvišanega števila trombocitov uveden aspirin 100 mg, 1-krat dnevno.

**Junija 2006** je imela zaradi težav z aritmijo pregled pri kardiologu. S 24-urnim holter- monitoringom so bile ugotovljene občasne supraventrikularne ekstrasistole, uvedena je bila terapija s propranololom.

**Julija 2007** je bila hospitalizirana v SB Jesenice zaradi hudega dušenja. Težko dihanje se je pojavilo nenadoma, ponoči, leže ni mogla do zraka, močno je suho pokašljevala in ob tem imela bolečine v predelu rebrnih lokov spredaj. Pojavili so se ekspiratorni piski. **Rtg pljuč** je pokazal zadebeljen intersticij, nežno zasenčenje celotnih pljuč, razširjeno centralno pljučno žilje, povečano srce, pleuralnega izliva pa ne. **UZ** srca je pokazal isto kot že prej. Kardiolog je ugotavljal minimalno aortno insuficienco, trikuspidalno insuficienco I. do II. stopnje ter mitralno insuficienco II. do III. stopnje. Prejemala je propranolol 2 x 20 mg, euthyrox izmenično 100 oz. 50 mcg ter aspirin protect 100 mg. Zadnje cepljenje s pneumovaks vakcino je imela leta 2004. Priporočali so 4-urni delovni čas in operacijo zaklopk.

Od takrat je bila večkrat hospitalizirana na Kliniki Golnik, v ambulanto Onkološkega inštituta Ljubljana je hodila na redne enoletne kontrole.

**Septembra 2007** je bil na Kliniki Golnik ugotovljen prolaps mitralne zaklopke, mitralna in aortna insuficienca. Ob reviziji HRCT-ja je bilo podano mnenje, da gre le za posledice srčnega popuščanja.

**Marca 2008** je bila narejena plastika mitralne zaklopke. Kontrolni UZ srca je pokazal manjšo mitralno insuficienco, a še vedno izrazito trikuspidalno insuficienco. Klinično stanje se je izboljšalo.

**Avgusta 2008** je bila zaradi dispneje in ortopneje ponovno sprejeta na Kliniko Golnik. Opravljeni sta bili transbronhialna biopsija (TBB) in bronhoalveolarna lavaža (BAL); BAL je bil brez pomembnih odstopov od normale, TBB ni bila diagno-

stična, z dodatnimi barvanji je bila izključevana tudi amiloidoza. Ugotovljena je bila ANA v titru več kot 1:640, pozitivna je bila tudi ENA (RTE 2). Zaradi suma na Sjoegrenov sindrom je bila pregledana v ambulanti za Sjoegrenov sindrom, kjer tega niso potrdili, ugotovili pa so fibrozno spremenjeno in atrofično submandibularno slinavko, kot posledico stanja po radioterapiji glave in vratu. Pljučna funkcija ob tej hospitalizaciji je pokazala poslabšanje v upadu pljučnih volumnov in pomemben upad difuzijske kapacitete za CO na 43 %.

**Decembra 2008** je bila hospitalizirana na Kliniki Golnik, kjer je bila opravljena pljučna biopsija glede na pomemben upad difuzijske kapacitete za CO in ob šestem testu hoje ugotovljeni desaturaciji pri minimalnih naporih. Histološki izvid je pokazal difuzno intersticijsko fibrozo po tipu NSIP - fibrotični tip. Ugotovljena je bila pljučna arterijska vaskulopatija, verjetno spremembe po kemo- in radioterapiji, diferencialno diagnostično pa ni bilo mogoče ovreči možnosti prizadetosti pljuč v sklopu še neverificirane sistemske bolezni veziva. Zaradi sprememb po tipu NSIP, lahko fibrotični tip, je bil bolnici uveden sistemski glukokortikoid v odmerku 0,6 mg/kg TT, od januarja 2009 do marca 2010 v padajočem odmerku.

**Marca 2010** je bila bolnica ponovno sprejeta zaradi dispneje in pridruženih hemoptiz, ob zvišani telesni temperaturi. Pljučna funkcija ob tej hospitalizaciji ni pokazala izboljšanja, zdravljenje s sistemskimi glukokortikoidi je bilo ocenjeno za neuspešno in ukinjeno. UZ srca je pokazal normalno sistolno funkcijo in pljučno hipertenzijo, bolnica je bila napotena h kardiologu.

**Decembra 2011** v pljučni funkciji ni bilo poslabšanja. Na rtg p.c. v primerjavi s sliko izpred enega leta ni bilo novih sprememb, prisotne so bile minimalne intersticijske zgotitve in nakazano razširjeni pulmonalni arteriji. Ob hospitalizaciji na Kardiološki kliniki je kateterizacija desnega srca pokazala pljučno hipertenzijo 70 mmHg + CVP. Zato dodatno zdravljenje pljučne prizadetosti (idiopatska intersticijska pljučnica po tipu NSIP - lahko fibrotični tip), ki ni kazala znakov napredovanja, ni bila indicirano.

Glede na to, da je bila gospa kandidatka za morebitno transplantacijo srca, je bilo opozorjeno na pomen ugotovljene vaskulopatije kot možnega razloga za ugotovljeno hudo pljučno hipertenzijo.

**Novembra 2012** je imela zadnjo kontrolo v ambulanti Onkološkega inštituta, na terapiji z euthyroxom, mitralna insuficienca, srčno popuščanje, stanje po plastiki mitralne zaklopke, difuzna intersticijska pljučna fibroza po vzorcu NSIP.

**25. februarja 2013** je bila ponovno hospitalizirana na Golniku zaradi hemoptoe. CTA pljučnih arterij je pokazal povečano srce, dilatirane vse štiri srčne votline, razširjeno pulmonalno deblo in visoko pozicijo leve glavne pulmonalne arterije, kar kaže na pljučno hipertenzijo, brez znakov za pljučne trombembolizme ali krvavitev v pljučni parenhim. Z bronhoskopijo je bila ugotovljena kri v obeh bronhialnih hemisistemih. Po zdravljenju akutnega bronhitisa, ki je bil možen povod hemoptoe pri napredovali pljučni hipertenziji, se je izkašljevanje krvi ustavilo. Bolnica je bila za nadaljevanje diagnostike, predvsem pa za odločitev o uvedbi zdravljenja, premeščena v UKC Ljubljana.



## RAZPRAVA:

Pri bolnici, ki je bila v otroštvu zdravljena zaradi Hodgkinovega limfoma z obsevanjem vratu, supraklavikularnih bezgavk in mediastinuma ter s kemoterapijo, so kvarne posledice verjetna kombinacija neugodnih učinkov tega zdravljenja na srce in pljuča.

Glede na potek in napredovanje pljučne prizadetosti v času od septembra 2007 do decembra 2011 je v ospredju vaskularna prizadetost - pljučna vaskulopatija, ki je bila s histološkim pregledom kirurške pljučne biopsije tudi potrjena. Glede na opazovani porast tlakov v desnem delu srca gre v času tega opazovanja primarno za vaskularno prizadetost, ki verjetno ni posledica prizadetosti pljučnega intersticija. Ob mejni kapilaroskopiji sicer ni sprememb, ki bi kazale na prisotnost sistemske bolezni veziva, vendar pa se ta možnost ponuja kot eden od možnih etioloških dejavnikov pri razvoju bolnične patologije.

Tako bolezen sama, kot njena etiologija, je zapletena. Fibroza srčnih zaklopk in okvara epitelija kapilar so poznane posledice obsevanja. Vendar to, da pri enaki obremenitvi z obsevanjem in kemoterapijo le ne pride do tako težkih posledic pri vsakem bolniku, potrjuje sum, da je na težko stanje bolezni pri naši bolnici vplivala morda tudi sistemska bolezen veziva. Vaskulopatije, vključno z veno-okluzivno boleznijo, so ugotovili z biopsijo pljuč pri bolniku s težko pljučno hipertenzijo po transplantaciji kostnega mozga zaradi NHL. Ugotovili so arterijsko okluzijo in delno ali popolno okluzijo arteriol s fibrozno proliferacijo intime, kar so pripisali zdravljenju s kemoterapijo in obsevanjem (6). Zato so za diagnozo pljučne hipertenzije, ki se pojavlja po obsevanju in kemoterapiji, priporočali biopsije.

Za ugotavljanje različnih stopenj okvare pljuč so na voljo številne metode, pri uporabi teh pa je morda le treba upoštevati tudi morebitne možne posledice invazivnih metod (5). Z današnjimi metodami zdravljenja, z boljšim poznavanjem tolerance pljuč za obsevanje in kemoterapijo, tveganje za težke okvare lahko zelo zmanjšamo, pri nekaterih bolnikih pa se jim moramo popolnoma izogniti. Potekajo tudi številne študije za najdbo učinkovitega preparata, ki bi zmanjšal okvaro pljuč, povzročeno z onkološkim zdravljenjem. Eden takšnih preparatov je encim, ki inhibira nastajanje angiotenzina (ACE), ki je v pljučih prisoten v velikih količinah (7). Zdravilo, ki bi lahko zaščitilo pljučno tkivo, je tudi beta interferon (5).

## Sklep

Pri bolnici so opisovane spremembe posledica kombinacije strukturnih in funkcijskih poškodb pljučnega žilja, ki so se odrazile v ugotovljeni pljučni hipertenziji. Opisani primer je dokaz za kasen razvoj posledic obsevanja in kemoterapije pri bolnikih, zdravljenih v otroštvu. Glede na doslej znana dejstva je nemogoče oceniti, ali k razvoju pljučne patologije prispevajo tudi ugotovljena avtoproteleza, katerih pomena ne gre povsem zanemariti.

## Literatura

1. Late Effects of Treatment for Childhood Cancer (PDQ®) - National Cancer Institute.htm <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/lateeffects/12/04/2012>.
2. Mertens AC, Yasui Y, Liu Y, Stovall M, Hutchinson R, Ginsberg J, Sklar C, Robison LL Pulmonary complications in survivors of childhood and adolescent cancer. A report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Cancer* 2002; 95 (11): 2431-41.
3. Zadravec-Zaletel L, Terčelj-Zorman M, Jereb B. Učestalost kasnih pljučnih komplikacij poslije liječenja malignog tumora u djetinjstvu u Sloveniji = [The frequency of late pulmonary complications after treatment of malignant tumors in childhood in Slovenia]. *Paediatrica Croatica*, 2009; 53 (4): 289-292.
4. Kveder R, Terčelj-Zorman M, Jereb B. Primer poznih posledic zdravljenja Hodgkinove bolezni v otroštvu. *Onkologija (Ljublj.)* 2009; 13 (2): 137-140.
5. McDonald S, Rubin P, Phillips TL, Marks LB. Injury to the lung from cancer therapy: clinical syndromes, measurable endpoints, and potential scoring systems. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995; 31(5): 1187-203.
6. Seguchi M, Hirabayashi N, Fujii Y, Azuno Y, Fujita N, Takeda K, Sato Y, Nishimura M, Yamada K, Oka Y. Pulmonary hypertension associated with pulmonary occlusive vasculopathy after allogeneic bone marrow transplantation. *Transplantation*. 2000; 69(1): 177-9.
7. Meetha M, Feng G, Elizabeth R J, John E M. Radiation damage to the lung: mitigation by angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors. *Respirology*. 2012; 17(1): 66-71.



*Borut Škodlar in Berta Jereb*

## Samomor kot pozna posledica zdravljenja raka v otroštvu – vsi trije primeri v Sloveniji

### Izvleček

Pacienti po zdravljenju raka v otroštvu so glede samomorilnosti izrazito občutljiva skupina. Pri njih sta povišana tako razmišljanje o samomoru kot tudi dejanski samomor. V slovenskem prostoru sicer ne beležimo povišane stopnje samomora pri tej skupini pacientov. Od 1.647 pacientov, ki so bili v otroštvu zdravljeni za rakom, so zaradi samomora umrli trije. V pričujočem članku so predstavljeni vsi trije pacienti, ki so storili samomor. Iz podatkov, ki so nam na voljo, smo skleпали na sorodnosti in različnosti, ki so botrovale razvoju samomorilnosti pri vsakem od njih. Ugotovimo lahko, da je bilo kljub razlikam v poteku in zdravljenju bolezni skupno vsem trem pacientom to, da niso bili deležni polne strokovne psihološke pomoči, ki naj bi bila namenjena pacientom po zdravljenju raka v otroštvu. Razvoj dobre strokovne mreže na tem področju bi lahko omogočil vključitev večjega števila pacientov, da bi lahko spregovorili o svojih psihičnih težavah. S tem bi lahko pomembno prispevali k preprečevanju samomora pri tej ranljivi skupini pacientov.

### Uvod

Število ozdravljenih od raka v otroštvu se v zadnjih desetletjih močno povečuje (1). Vedno več pa je tudi poročil o poznih posledicah izkušnje težke bolezni in njenega dolgotrajnega, bolečega zdravljenja v otroštvu na telesno ter duševno zdravje preživelih (2).

Med odraslimi, preživlimi od raka v otroštvu, so ugotovili visoko tveganje za samomor, saj je razmišljanje o samomoru pri 7,8 % pacientov v primerjavi s 4,6 % v kontrolni skupini prisotno še mnogo let po končanem zdravljenju. Tveganje je bilo povezano z diagnozo maligne bolezni, z diagnozo možganskega tumorja, depresijo, z duševnim in fizičnim zdravjem, slabim rezultatom zdravljenja, kroničnimi posledicami zdravljenja in bolečino (3). Povišana pa ni samo suicidalna ideacija pri teh pacientih, pač pa tudi dejansko povišana smrtnost zaradi samomora (4), kar potrjuje, da so pacienti po zdravljenju raka v otroštvu dejansko bolj samomorilno ogroženi.

Skupina slovenskih raziskovalcev (5) je sicer ugotovila, da v slovenskem vzorcu pacientov po zdravljenju raka v otroštvu ni bilo povišanega tveganja za samomor glede na pričakovano število smrti zaradi samomora v splošni populaciji. Med 1.647 pacienti po zdravljenju raka v otroštvu so glede na podatke iz Registra raka samomor storili trije pacienti (5).

Nedvomno pa je, ne glede na razmeroma redko posledico, kot je samomor po zdravljenju raka v otroštvu, vseeno dragoceno in klinično relevantno raziskati posamezne primere in iz njih skušati razbrati možne mehanizme za razvoj samomo-

rilnosti v tej skupini pacientov. S tem lahko predvidimo tudi možne terapevtske in preventivne ukrepe, s katerimi lahko smrti zaradi samomora pri teh pacientih preprečujemo. Predstavili bomo kratke povzetke vse treh samomorov, ki so zabeleženi v slovenskem prostoru pri tej skupini pacientov, ter nato iz poznanih podatkov skušali sklepati na možne načine razvoja samomorilnosti pri njih.

### Opisi primerov

**1.** Pacient je bil v starosti 12 let operiran zaradi osteogenega sarkoma desnega femurja. Izvršena je bila eksartikulacija desne spodnje okončine in postoperativna kemoterapija po protokolu COMPADRI, ki je bila zaključena v letu po operaciji. Redno je hodil na kontrole na pediatrično kliniko in po 15. letu na onkološki inštitut. Iz zapisov lahko razberemo, da ni bilo nikoli najti recidiva ali metastaz. Zdravil se je tudi pri psihiatru. Šest let po operaciji je bil zadnjič na kontroli na onkološkem inštitutu. Radiološko in laboratorijsko ni bilo znakov za ponovitev bolezni. Na ponovno kontrolo je bil naročen čez eno leto. Tri mesece pred predvideno kontrolo je v starosti 19 let storil samomor z obešenjem.

**2.** Pacient je bil prvič operiran na nevrokirurškem oddelku UKC Ljubljana v starosti 13 let zaradi krvavečega angioma v corpus callosumu. Eno leto kasneje so izvedli ponovno trepanacijo in odstranili recidivantni angiom. Po operaciji je bil pacient brez zapletov in brez nevroloških simptomov. Po predhodni levostranski hemiparezi je tri leta kasneje sledila ponovna operacija angioma. Dvanajst let kasneje (16 let po prvi operaciji) je pacient utrpel nenaden hud glavobol z bruhanjem in imel s CT ugotovljeno intraventricularno krvavitev. Za ponovno operacijo se niso odločili. Istega leta mu je bilo z angiografijo ugotovljena difuzna arterio-venska malformacija (AVM), zaradi njene obsežnosti pa operacija ni prišla v poštev. Eno leto kasneje so opravili endovaskularno embolizacijo AVM. Bolnik je bil po posegu brez večjih nevroloških izpadov in minimalno psihoorgansko spremenjen. Sedem let kasneje je v starosti 37 let storil samomor z obešenjem.

**3.** Pacient je bil zaradi embrionalnega rhabdomyosarkoma v starosti dveh let zdravljen kirurško in s kemoterapijo po protokolu T11. Pacient je prejemal kemoterapijo do enega leta po prvi operaciji. Redno je bil voden na hematološko-onkološkem oddelku pediatrične klinike in je bil brez znakov recidiva. Po 15. letu je bil obravnavan v ambulanti za sledenje poznih posledic po zdravljenju raka v otroštvu. Izkazoval ni nikakršnih zdravstvenih težav, brez težav je tudi obiskoval srednjo šolo. Povabila na skupinska srečanja je odklonil. Tako je bilo vse do starosti 22 let. Ko se je v starosti 25 let, torej po treh letih, odzval na vsakoletno povabilo na pregled, je poročal o neboleči izboklini pod levim kolonom. Zaradi težav z zanositvijo partnerke so mu predlagali pregled

pri andrologu. Pol leta kasneje so opravili rentgensko slikanje kolenskega sklepa in MR proksimalnega dela leve fibule, ki so pokazale spremembe. Rentgenolog je podal mnenje, da gre za osteohondrom proksimalnega dela fibule. Po dogovoru je bil pacient naročen v ortopedsko ambulanto. Pol leta kasneje se je zglašil na redni kontroli pri onkologu, ortopeda še ni obiskal. Naslednje leto se na redni kontroli ni več oglašil, kasneje pa so nam sporočili, da je v starosti 28 let storil samomor z obešenjem. V obdukcijskem zapisu tumorja v poplitealni regiji, žal, ni bilo opisanega. Iz anamnestičnih podatkov, zapisanih v obdukcijskem zapisniku, pa lahko ugotovimo, da je pacient zadnjih nekaj let užival velike količine alkohola, zaradi česar je imel težave tudi na delovnem mestu.

## Razprava

Predstavljeni primeri pacientov so seveda kratki opisi iz življenja treh različnih ljudi, s tremi različnimi usodami in tudi s tremi različnimi boleznimi. Kljub podobnemu, žalostnemu zaključku njihovega življenja s samomorom, lahko opazimo tudi razlike. Zboleli in prvič zdravljeni so bili v različnih razvojnih obdobjih.

Prva dva pacienta sta zbolela v zgodnji adolescenci, tretji je bil star komaj dve leti. Že to dejstvo lahko pomembno vpliva na doživljanje celotne bolezni in zdravljenja. Adolescentno obdobje je zelo burno obdobje v človekovem razvoju, kjer imata posebno pomembno vlogo tudi samopodoba in telo, ki sta med seboj večplastno povezana (6). Iz razvojno-psiholoških vedenj in raziskav tega obdobja lahko sklepamo, da huda telesna ter povrh še življenje ogrožajoča bolezen, ki nastopi v tem obdobju, posebej močno zaznamuje življenje mladostnika. Poleg tega je to obdobje, ko se porajajo prvi vzgibi k avtonomiji, ki jih težka diagnoza in izrazito obremenjujoče zdravljenje povsem zadušita.

Pri tretjemu pacientu je bila prepletenost malignega obolenja in njegovega zdravljenja z njegovim psihološkim razvojem drugačna. V starosti dveh let je zadovoljevanje potreb otroka še povsem odvisno od staršev in skrbi okolja. Hospitalizacije in odtegnitev od staršev učinkujejo izrazito travmatsko prav zaradi doživljanja groze in ogroženosti ob separaciji od njih. Glede na pacientovo starost komaj dveh let lahko predvidevamo, da se je pacient težko eksplicitno spominjal dogodkov iz tega obdobja, vendar pa se je travmatičnost teh dogodkov vpisovala v njegovo celotno, implicitno doživljanje sebe in svojega telesa. Lahko je doživljal delno ali polno sliko post-travmatske stresne motnje. S tem lahko povežemo tudi njegove težave s spopadanjem z novo nastalimi situacijami. Med njimi so izstopale težave z dekletovo zanositvijo in pa predvsem pojav drugega tumorja, to je tumorja v predelu kolena, ki mu je grozil. Izognil se je pregledom in nadaljnjim možnostim zdravljenja ter se zatekel v alkohol. Ni zmožil zrelejših in bolj konstruktivnih načinov spopadanja z nastalo težko situacijo, to je sumom na novi malignom in s tem možno ponovitvijo travmatizirajočih oblik zdravljenja.

Pri drugem pacientu bi bilo potrebno še posebno temeljito sledenje njegovemu doživljanju, razumevanju in uvidu ter predelovanju vzpostavljenih zdravstvenih težav ter njihovega zdravljenja. Njegova primarna bolezen in vsa zdravljenja so bila namreč vezana na možgane. V medigri med motnjami na ravni možganskega tkiva in doživljanja je mnogo vplivov. Delno so jih lečeči zdravniki zaznali, pomembna pa bi bila natančnejša nevropsihološka diagnostika in spremljanje.

## Sklep

Iz predstavljenih treh primerov samomora pri pacientih po zdravljenju raka v otroštvu, ki so tudi edini zabeleženi primeri pri 1.647 pacientih iz te skupine v slovenskem prostoru, lahko sklepamo na različnosti in sorodnosti med njimi. Različnosti so seveda v tem, da ima vsak od teh pacientov svojo bolezen, njen potek in predvsem zaradi svoje razvojne situacije raznovrstne odzive nanju. Sorodnosti pa niso samo v tragičnem izhodu v smrti, pač pa tudi v tem, da v spletu okoliščin in lastnih odločitev niso bili deležni polne strokovne psihološke pomoči, ki bi bila namenjena pacientom po zdravljenju raka v otroštvu. Razvoj dobre strokovne mreže na tem področju bi lahko omogočila večjemu številu pacientov, da se vanjo vključijo, da lahko spregovorijo o svojih težavah in bi s tem prispevali k preprečevanju samomora pri tej izjemno občutljivi skupini pacientov.

## Literatura

1. Pohar Perme M, Jereb B. Trends in survival after childhood cancer in Slovenia between 1957 and 2007. *Pediatric Hematology and Oncology*. 2009; 26 (1/4): 275-286.
2. Macedoni-Lukšič M, Jereb B, Todorovski L. Long-term sequelae in children treated for brain tumors: impairments, disability and handicap. *Pediatric Hematology and Oncology*. 2003; 20(2): 89-101.
3. Recklitis CJ, Diller LR, Li X, Najita J, Robison LL, Zeltzer L. Suicide Ideation in Adult Survivors of Childhood Cancer: A Report From Childhood Cancer Survivor Study. *Journal of Clinical Oncology*. 2010; 28(4): 655-661.
4. Howard RA, Inskup PD, Travis LB. Suicide after childhood cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2007; 25(6): 731.
5. Čížek Sajko M, Čížek N, Jereb B. Suicide among childhood cancer survivors in Slovenia. *Acta Medica Academica*. 2012; 41(2):154-160.
6. Tomori M. *Psihologija telesa*. Ljubljana: Državna založba Slovenije, 1990.

Lorna Zadravec Zaletel, Miroslav Vujasinović, Marko Boc in Berta Jereb

## Sekundarni maligni tumor debelega črevesja po zdravljenju raka v otroštvu

### 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).<sup>1,2</sup> Tveganje za pojav ST narašča tudi po 30 letih od zdravljenja primarnega tumorja.<sup>3</sup> 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.<sup>4</sup> 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.<sup>5</sup> Pri preživelih po zdravljenju Hodgkinove bolezni (HB) v otroštvu je to tveganje povečano za 36,4-krat.<sup>4</sup> Med sekundarnimi malignimi tumorji črevesja je najpogostejši (42 %) rak debelega črevesa.<sup>6</sup> 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).<sup>5,7</sup>

### 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 cikli 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 zgasil 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 ascendensa, 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 mehurju so bili vidni zasevki - karcinoza peritoneja. Opravljeno je bila izluščitev 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 muskulature 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, vazoaaktivna 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, karcinoza 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 ciklusov, 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 nadaljnjega 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 trebuh, medenico ali hrbtenico z 30 Gy ali več, je potrebna kolonoskopija vsakih pet let po 35. letu starosti ali deset let po obsevanju.«<sup>8</sup> V Ambulanti za pozne posledice zdravljenja raka v otroštvu zadnji dve leti priporočamo preglede blata na prikrito krvavitve 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).





Lorna Zadravec Zaletel, Peter Rakovec, Matija Jelenc,  
Zvezdana Dolenc Stražar in Berta Jereb

## Transplantacija srca 28 let po končanem zdravljenju ne-Hodgkinovega limfoma v otroštvu

### Povzetek

Pri bolnikih, ki so se zdravili zaradi raka v otroštvu, so okvare kardiovaskularnega sistema med poglavitnimi vzroki pozne umrljivosti, ki je sedem-krat večja kot pri splošni populaciji. Najpogostejši vzrok komplikacij na srcu pri bolnikih z rakom so antraciklini, ki sodijo med najučinkovitejša zdravila neoplastičnih bolezni. Pri opisu primera našega bolnika želimo opozoriti na napredujočo okvaro srčne mišice po zdravljenju ne-Hodgkinovega limfoma s kemoterapijo, ki je vsebovala antracikline in alkilirajoče agense, in je 28 let po končanem zdravljenju privedla do odpovedi srca, zaradi katere je bila potrebna transplantacija srca.

Pri bolnikih, zdravljenih z antraciklini, je zelo pomembno doživljenjsko sledenje funkcije srca, da vsako motnjo (tudi klinično nemo) na srcu čim prej odkrijemo in ustrezno zdravimo. Ehokardiografija je najpogosteje uporabljena diagnostična metoda za ocenjevanje delovanja srca v okviru sledenja poznih posledic zdravljenja s citostatiki in/ali obsevanjem. Zelo pomembno je morebitne okvare najti v fazi, ko je bolnik še asimptomatski, saj lahko z ustreznim zdravljenjem (predvsem ACE inhibitorji in beta-blokatorji) in ustreznim načinom življenja in zmanjševanjem drugih dejavnikov tveganja za razvoj kardiovaskularnih obolenj preprečimo oz. upočasnimo razvoj življenja ogrožujoče okvare srca.

### Uvod

Pri bolnikih, ki so se zdravili zaradi raka v otroštvu, so okvare kardiovaskularnega sistema med poglavitnimi vzroki pozne umrljivosti (takoj za sekundarnimi malignimi obolenji). Umrljivost zaradi okvare kardiovaskularnega sistema pri mladih odraslih, ki so se zdravili zaradi raka v otroštvu, je sedem-krat večja kot pri splošni populaciji (1). Tudi pri preživelih od raka v otroštvu v Sloveniji, smo ugotovili, da je okvara srca zaradi zdravljenja s kemoterapijo in/ali obsevanjem drugi najpomembnejši vzrok pozne umrljivosti (po 10 letih in več). Mnoga zdravila, tako citostatiki kot biološka zdravila, lahko povzročijo okvaro srca. Najpogostejši vzrok komplikacij na srcu pri bolnikih z rakom so antraciklini, ki sodijo med najučinkovitejša zdravila neoplastičnih bolezni (2,3,4). Povzročajo lahko akutno in kronično kardiotoksičnost. Slednja je posledica izgube miofibriil, poškodbe miocitov v srčni mišici preko zapletenega mehanizma delovanja ter posledične fibroze miokarda. To lahko privede v obdobju enega leta ali več let oz. desetletij po zdravljenju do asimptomatske sistolične in/ali diastolične disfunkcije levega prekata ter do posledične kongestivne kardiomiopatije in kongestivnega popuščanja srca. Običajno je ireverzibilna. Stopnja okvare srčne mišice je odvisna od celokupnega odmerka antraciklinov. Z zviševanjem odmerka nad 400 mg/m<sup>2</sup> verjetnost okvare strmo

narašča. Tveganje za nastanek okvare srca zaradi antraciklinov pa zvišujejo dodatno še ev. obsevanje medpljučja, starost bolnika (pod 15 let ali nad 70 let), bolezen koronarnih arterij, predhodna okvara zaklopk ali miokarda, visok krvni tlak, kajenje in sočasno zdravljenje z drugimi kardiotoksičnimi zdravili (npr. alkilirajoči agensi, trastuzumab....)(4,5)

Pri opisu primera našega bolnika želimo opozoriti na napredujočo okvaro srčne mišice po zdravljenju ne-Hodgkinovega limfoma s kemoterapijo, ki je vsebovala antracikline in alkilirajoče agense, in je 28 let po končanem zdravljenju privedla do odpovedi srca, zaradi katere je bila potrebna transplantacija srca.

### Prikaz primera

B.K rojen 8.4.1975 je **januarja 1985**, ko je bil star 9 let, opazil povečano bezgavko na vratu levo, po enem tednu zdravljenja z antibiotikom se je bezgavka povečala, zato je bil sprejet na otroški oddelek bolnišnice Novo mesto. Z biopsijo tumorja v epifarinksu in aspiracijsko biopsijo bezgavke na vratu so postavili diagnozo maligni limfom in napotili otroka na pediatrično kliniko v Ljubljani.

**Februarja 1985** so preiskave na hemato-onkološkem oddelku v Ljubljani pokazale obsežen tumor v epifarinksu, brez invazije v bazo lobanje in 6x3cm velik paket bezgavk levo submandibularno. V kostnem mozgu, likvorju, v pljučih, v bezgavkah po telesu ni bilo najti zasevkov. Diagnoza revizije histološkega preparata je bila: NHL, limfoblastni Burkittov tip in določen stadij II.

Zaradi obsežnega tumorja, ki je otroku povzročal težave z dihanjem, je zdravljenje pričel z obsevanjem Waldajerjevega obroča, s kemoterapijo pa tri dni kasneje. Med 11. 2. in 22. 2. je prejel 20Gy po 2Gy na dan skozi dve opozitni polji na Philips aparatu (Cobalt).

Prejemal je kemoterapijo po protokolu LSA2L2 v sestavi Ciklofosamid, Vinkristin, CCNU, Cis –Arabinozid, 5-hidroksi urea, Metotreksat intratekalno ter Adriablastin (kumulativni odmerek 400 mg/m<sup>2</sup>). Kemoterapijo je zaključil novembra 1986.

Po končanem zdravljenju je bil otrok brez tumorja, tudi bezgavke so izginile. Redno se je kontroliral na hemato-onkološkem oddelku pediatrične klinike. Ponovitve bolezni niso ugotovili.

**Marca 1991** se je prvič oglasil v ambulanti Onkološkega inštituta in nato nadaljeval kontrole v ambulanti za pozne posledice zdravljenja raka v otroštvu. Resnejših posledic bolezni in zdravljenja niso opazili, le izrazito atrofijo spodnje-

ga dela obraza in vratu po obsevanju. Pred približno 10 leti je prebolel virusni konjunktivitis in ima zaradi tega slabši vid na desnem očesu.

**Aprila 1999** omenja težave z zobmi, ki so tudi posledica obsevanja. Sicer je pri delu fizično in psihično obremenjen, ukvarja pa se tudi s športom.

**Maja 2004** ehokardiografsko ugotovijo dilatacijsko kardiomiopatijo in priporočijo kontrolni pregled.

**Decembra 2005** je zbolel za desnostransko pljučnico, zdravljen je bil z antibiotiki. Ob tem je ultrazvočna preiskava srca srca pokazala hudo oslABLJENO sistolično funkcijo dilatiranega levega prekata. Takrat postavljen tudi sum na astmo, uveden je bil kortikosteroid v pršilu.

**Maja 2006** je bil zaradi naraščajočih težav hospitaliziran sprva v bolnišnici v Novem mestu, nato na Kliničnem oddelku za kardiologijo v Ljubljani. Ugotavljali so srčno pešanje funkcijskega razreda III po newyorški klasifikaciji. Rentgensko je bilo srce zmerno povečano. V elektrokardiogramu je bil sinusni ritem in atrioventrikularni blok I. stopnje. Ehokardiografsko so ugotovili, da sta medprekatni pretin in sprednja stena levega prekata stanjšana. Spodnja, zadajšnja in stranska stena so bile blago zadebeljene in imele v srednjem delu nekoliko trabekuliran videz. Globalna sistolična funkcija levega prekata je bila močno oslABLJENA z iztisnim deležem 20%. Srčne zaklopke so bile morfološko normalne, vidni pa sta bili srednje huda mitralna in zmerna trikuspidalna insuficienca. Ocenjeni sistolični tlak v levem prekatu je bil povečan na 50 mm Hg + centralni venski tlak. Opazna je bila zmerna perikardialna špranja. Konec maja je bil bolnik predstavljen transplantacijskemu konziliju, ki je bil mnenja, da je potrebna presaditev srca. Uvrstili so ga na čakalno listo.

V okviru endokrinološkega testiranja je bil ugotovljen primarni hipogonadizem z okvaro Sertolijevih celic. Na bolnikovo željo so ga napotili v androloško ambulanto.

**Oktobra 2006** so opazali izboljšanje bolnikovega stanja po zdravljenju z inhibitorjem angiotenzinske konvertaze, blokatorjem adrenergičnih receptorjev beta, spironolaktonom in občasnimi infuzijami levosimendana. Pojavljati pa so se pričele motnje srčnega ritma in so mu vsadili kardioverter/defibrilator zaradi napadov prekatnih tahikardij. Kasneje je bila opravljena še obremenitev - obremenjen do 160 W, 10.4 MET, dvojni produkt 17500, brez znakov ishemije miokarda in motenj srčnega ritma.

**Maja 2007** Z zdravljenjem dilatacijske kardiomiopatije s predpisanimi zdravili se je funkcija srca popravila, iztisni delež levega prekata se je povečal na 40%.

**Oktobra 2007** se je iztisni delež levega prekata povečal na 55%, velikost prekata je bila primerna, opazna je bila samo blaga difuzna hipokinezija levega prekata.

**Junija 2008** se je dobro počutil. Jemal je predpisana zdravila, ob tem posebnih težav ni navajal. Kratek čas pred tem pregledom je bilo narejeno tudi obremenitveno testiranje, izvidi so bili zadovoljivi. Zmerne telesne obremenitve je zmozel brez težav. Redno je bil zaposlen.

**Maja 2009** je bil pregledan v kardiološki ambulanti, kjer so menili, da je stanje odlično. Ultrazvočno je bil levi prekat normalno velik, z blago oslABLJENO funkcijo, zaklopke so bile morfološko normalne. Bolnik ni bil več na listi za transplantacijo srca.

**Februarja 2012** ugotavljajo ehokardiografsko ponovno zmanjševanje iztisnega deleža levega prekata na 45%. Počutje in zmogljivost pa še nista bila bistveno prizadeta.

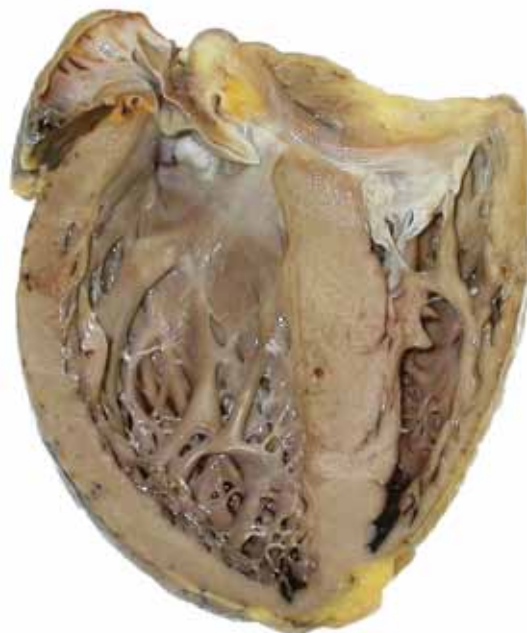
**Maja 2012** je bil hospitaliziran zaradi bistveno poslabšanega stanja. Hitro se je zadihal ob naporih, pojavljale so se mu pogostne prekatne ekstrasistole. Ehokardiografsko so mu ugotavljali zmerno dilatiran levi prekat z iztisnim deležem 28%. Odločili so se za zdravljenje z matičnimi celicami in ga tudi izvedli.

**Junija 2013** je bilo stanje izboljšano, počutje dobro, iztisni delež levega prekata je narasel na 45%.

**Decembra 2013** je bil ponovno hospitaliziran zaradi hudih težav, funkcijski razred je bil po newyorški klasifikaciji ocenjen na III-IV. Rentgensko je bilo srce zmerno difuzno povečano, v pljučih je bil viden blag intersticijski edem. Ehokardiografsko je bila votlina levega prekata močno povečana, iztisni delež levega prekata se je zmanjšal pod 10%. Ponovno je postal kandidat za presaditev srca.

**10. februarja 2014** so kardiokirurzi sprejeli ponudbo za srce iz tujine. Napravili so ortotopno presaditev srca z bikavalno tehniko, ter pri posegu odstranili implantirani defibrilator in pripadajočo elektrodo. Poseg je potekal brez zapletov. Po posegu je bil bolnik hemodinamsko stabilen, v sinusnem ritmu. Prvi dan po posegu so bolnika ekstubirali, drugi dan po posegu pa je bil premeščen na klinični oddelek za kardiologijo.

**Slika 1:** Makroskopska slika eksplantiranega srca, preseki: Sprednja stena srca z razširjenima prekatoma, predvsem levim, s stanjšanimi prostimi stenami.

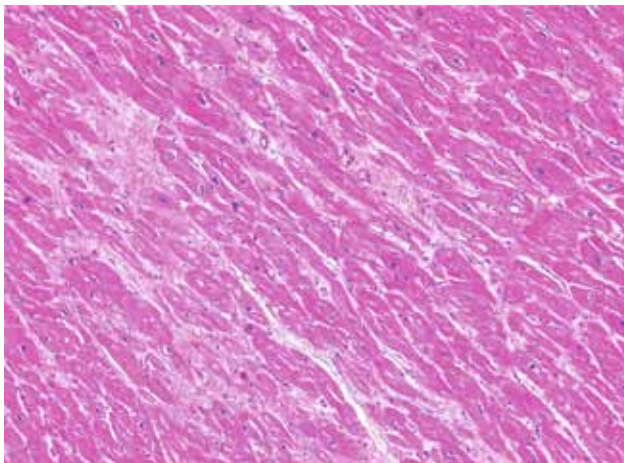


jo kjer so nadaljevali z rehabilitacijo ter uvedli imunosupresivno terapijo.

Eksplantirano srce je bilo 335 g težko. Ugotovili so histološko in makroskopsko sliko dilatativne miokardipatije, etiološko neopredeljene (Slika 1). Prisotna je bila mrežasta fibroza ter vidne manjše do srednje brazgotine, ki so obsegale pretežno notranjo polovico debeline stene levega ventrikla in levega dela interventrikularnega septuma (Slika 2). Koronarne arterije so bile blago aterosklerotično spremenjene, svetlina je bila zožena 20 do 30%. Aortna stena je bila blago degenerirana in blago aterosklerotično spremenjena. Zaklopke so bile blago fibrozirane in blago degenerativno spremenjene. Spremembe so bile v skladu z dilatativno miokardipatijo (6)

**Marca 2014** pokaže kontrolni pregled normalno stanje po uspešni presaditvi srca z dobrim počutjem bolnika.

**Slika 2:** Mikroskopska slika, srce, levi prekat: Hipertrofični miociti, fokalna in blaga mrežasta intersticijska fibroza, brez vnetnih infiltratov, skladna z dilatativno kardiomiopatijo, neopredeljeno. Barvanje na HE.



## Razprava

Pri našem bolniku, ki je bil v otroštvu zdravljen zaradi Ne Hodgkinovega limfoma s kemoterpijo, ki je vsebovala velik odmerek antraciklinov in tudi alkilirajoče agense, je bila z ehokardiografijo srca 18 let po zaključenem zdravljenju ugotovljena dilatativna kardiomiopatija. Tedaj je bil bolnik še asimptomatski. Delovanje srca se je ob terapiji z zaviralcem angiotenzin-konvertaze in beta blokatorja za nekaj let izboljšalo. Nato je dilatativna kardiomiopatija z oslabiljeno sistolično funkcijo kljub terapiji napredovala in 28 let po zaključenem zdravljenju je bila potrebna presaditev srca. Pri bolnikih, zdravljenih z antraciklini, je zelo pomembno doživljenjsko sledenje funkcije srca, da vsako motnjo (tudi klinično nemo) na srcu čim prej odkrijemo in ustrezno zdravimo. Ehokardiografija je najpogosteje uporabljena diagnostična metoda za ocenjevanje delovanja srca v okviru sledenja poznih posledic zdravljenja s citostatiki in/ali obsevanjem. V poštev pridejo tudi druge preiskovalne metode: TDI (tkivno dopplersko odsliskavanje), radioizotopna ventrikulografija, MRI srca..(7,8) Verjetnost nastanka kronične okvare srca, predvsem po zdravljenju z antraciklini in ionizirajočim sevanjem,

narašča z leti po končanem zdravljenju. Zato so bolj ogroženi bolniki, zdravljeni v otroštvu in mladi odrasli dobi, saj imajo pred seboj še dolgo pričakovano življenjsko dobo. (9) Zelo pomembno je morebitne okvare najti v fazi, ko je bolnik še asimptomatski, saj lahko z ustreznim zdravljenjem (predvsem ACE inhibitorji in beta-blokatorji) in ustreznim načinom življenja in zmanjševanjem drugih dejavnikov tveganja za razvoj kardiovaskularnih obolenj preprečimo oz. upočasnimo razvoj življenjske ogrožujoče okvare srca. Pri nekaterih bolnikih pa je zaradi hudega popuščanja srca ob antraciklinski miokardipatiji potrebna transplantacija srca (10). Večina avtorjev poroča, da je preživetje bolnikov, transplantiranih zaradi antraciklinske kardiomiopatije, enako ali celo boljše od bolnikov, ki so imeli transplantacijo srca zaradi drugih vzrokov. (10) Mikroskopske spremembe na srcu našega bolnika so bile skladne s spremembami, ki nastanejo zaradi okvare miokarda po terapiji z antraciklini. So pa te spremembe nespecifične in se ne razlikujejo od tistih, ki jih najdemo pri kardiomiopatijah druge etiologije.(11)

## Viri:

1. Diller L, Chow EJ, Gurney JG, Hudson MM, Kadin-Lottick NS., Kawashima TI et al. Chronic Disease in the Childhood Cancer Survivor Study Cohort: A Review of Published Findings. Clin Oncol 2009. 27:2356-2362.
2. Zadavec Zaletel L. Okvara srca zaradi kemoterapije in obsevanja. In: Uporabna kardiologija 2014 : poudarki in nasveti, Portorož, 30. januar - 1. februar 2014 : zbornik predavanj Ljubljana : Edumedic; 103-5
3. Tukenova M, Guibout C, Oberlin O, Doyon F, Mousannif A, Haddy N, et al: Long-term overall and cardiovascular mortality following childhood cancer: The role of cancer treatment. J Clin Oncol 2010;28:1308-1315,
4. Montaine D, Hurt C, Neviere R. Mitochondria death/survival signaling pathways in cardiotoxicity induced by anthracyclines and anticancer-targeted therapies. Biochem Res Int. 2012; 2012:1-12.
5. Lipshultz SE, Adams MJ. Cardiotoxicity after childhood cancer: beginning with the end in mind. J Clin Oncol. 2010; 10;28(8):1276-81.
6. Bernaba BN, Chan JB, Lai, CK Fishbein MC. Pathology of late-onset anthracycline cardiomyopathy. Cardiovascular pathology 2010; 19 (5): 308–11.
7. Rakovec P; Zadavec Zaletel L, Latifič-Jasnić, D, Jereb B. Prizadetost srca po obsevanju in kemoterapiji Hodgkinove bolezni. Onkologija 2011; 15: 59-60.
8. Velenšek V, Mazic U, Krzisnik C, Demsar D, Jazbec J, Jereb B. Cardiac damage after treatment of childhood cancer: A long-term follow-up. BMC Cancer 2008; 8: 141.
9. Armstrong GT<sup>1</sup>, Liu Q, Yasui Y, Neglia JP, Leisenring W, Robison LL, Mertens AC. Late Mortality Among 5-Year Survivors of Childhood Cancer: A Summary From the Childhood Cancer Survivor Study. J Clin Oncol 2009; 27:2328-2338.
10. Lenneman AJ, Wang L, Wigger M, Frangoul H, Harrell FE, Silverstein C, DB Sawyer et al. Heart Transplant Survival Outcomes for Adriamycin Dilated Cardiomyopathy. Am J Cardiol. 2013; 111(4): 609–612.
11. Endomyocardial biopsy in the nontransplant setting. In: Virmani R, Burke A, Farb A. Atlas of Cardiovascular pathology. Atlases in diagnostic surgical pathology. Philadelphia, Pennsylvania, USA, W.B. Saunders company.1996: 10-23.



Naslov: **Ozdravljenje raka samo ni dovolj**

Avtor: *Berta Jereb s sodelavci*

Izdajatelj in založnik: *Zdravniška zbornica Slovenije, Onkološki inštitut Ljubljana*

Računalniška postavitve in priprava za tisk – DTP: *Stanislav Oražem*

Tisk: *Littera picta d. o. o., Ljubljana*

Naklada: *3.000 izvodov*

Ljubljana, 2015

---

CIP - Kataložni zapis o publikaciji  
Narodna in univerzitetna knjižnica, Ljubljana

616-006-053.2

JEREB, Berta

Ozdravljenje raka samo ni dovolj / Berta Jereb s sodelavci. -  
Ljubljana : Zdravniška zbornica Slovenije : Onkološki inštitut,  
2015

ISBN 978-961-6185-15-8 (Zdravniška zbornica Slovenije)

ISBN 978-961-6071-88-8 (Onkološki inštitut)

280327680

---

