

SLEDENJE KASNIH POSLEDIC ZDRAVLJENJA RAKA PRI OTROCIH

Lorna Zadavec Zaletel

Izvleček

Kasne posledice zdravljenja raka v otroški dobi so tiste posledice zdravljenja ali maligne bolezni, ki se pojavijo nekaj mesecev ali več let po končanem zdravljenju. Posledice zdravljenja (kemoterapije, ionizirajočega sevanja in/ali operativnega zdravljenja) so pri otroku večje, ker v času zdravljenja še raste, tveganje za posledice pa narašča z leti. Okvarjen je lahko katerikoli organ, najpogosteje pa žleze z notranjim izločanjem. Pogoste so funkcionalne motnje na področjih inteligence in čustvovanja. Pojavijo se lahko tudi sekundami tumorji. Od leta 1986 na Onkološkem inštitutu sledimo kasne posledice pri mladostnikih, starih nad 15 let, ki so se v starosti do 15. leta zdravili zaradi raka in je od zdravljenja minilo najmanj tri leta. V okviru tega imamo tudi raziskovalni projekt, katerega namen je iskanje dejavnikov tveganja za pojavljanje kasnih posledic in tako zmanjševanje pojavljanja le-teh. Na redne kontrolne preglede v našo ambulanto hodi 350 mladih. Pri vsakem vzamemo anamnezo, opravimo klinični pregled in endokrinološko testiranje ščitnice, spolnih žlez, hipofize in hipotalamusa. Pri vseh preiskovancih opravimo tudi psihološko testiranje, ki zajema najpomembnejše teste za ugotavljanje motenj čustvovanja, psihoorganskih sprememb in mentalnega upada. Glede na vrsto malignega obolenja v otroštvu in način zdravljenja opravimo v sodelovanju s specialisti drugih strok še pregled nekaterih organov (srce, živčevje, oko, notranje uho, mišičnoskeletni sistem, ledvici, zobovje...). Doslej je od 350 mladostnikov 177 opravilo endokrinološke preiskave, 152 pa psihološki pregled. Okvaro ene ali več žlez z notranjim izločanjem smo ugotovili pri 67 (57%) mladostnikih, najpogosteje hipogonadizem (30%) in hipotireozo (16%). Psihološke motnje (psihoorganske spremembe, emocionalne motnje in/ali mentalni upad) so bile prisotne pri 130-ih (85%). Ker se psihološke motnje pri naših varovancih pogosto pojavljajo, smo pred štirimi leti začeli s psihološko rehabilitacijo v obliki skupinskih pogovorov. Rezultati teh srečanj so v smislu boljše psihosocialne integracije teh mladostnikov v družbo zelo spodbudni. Sledenje kasnih posledic pri mladostnikih, ki so se v otroštvu zdravili zaradi raka, je pomembno zato, da posledice čim prej odkrijemo, jih odpravimo ali zmanjšamo in tako izboljšamo kakovost življenja teh mladih ljudi.

Abstract

Late sequelae of cancer treatment in childhood may occur some months or several years after completed therapy. In children, toxic effects of chemotherapy, ionizing radiation or surgery are much more severe than in adults, because their growth and physical development are not yet completed and because risks of late sequelae are increasing with age. Any organ may be impaired;

most frequently these are the endocrine glands. Mental and emotional disorders are also frequent. In addition to that, secondary tumors may develop. At the Institute of Oncology in Ljubljana, we follow-up adolescents at least 15 years old for the late sequelae of cancer treatment they received at the age of 0 to 15 years and are more than three years after the last treatment. In order to investigate the risk factors of the late sequelae and methods to prevent them, a research project has been started at the Institute. Around 350 young people are regularly visiting our out-patient department. During each visit, a history of disease, clinical check-up and endocrinology tests of the thyroid, sexual glands, pituitary gland, and hypothalamus are carried out. With psychological tests we are checking for eventual emotional disorders, psychophysical changes, decline of mental capabilities. Depending upon the type of malignant disease and treatment in childhood, we are particularly careful in examining the organs at risk (the heart, neural system, eyes, internal ear, muscular and skeleton systems, kidneys, teeth...).

Of the 350 patients, 177 have undergone endocrinology and 152 psychological tests. Dysfunction or impairment of one or two endocrine glands has been detected in 67 adolescent patients (57%); the most frequent dysfunctions are hypogonadism (30%) and hypothyroidism (16%). Mental disorders (psychophysical changes, emotional disorders and/or decline of mental capabilities) have been observed in 130 patients (85%). As this kind of disorders were rather frequent in our adolescent patients, we started with group therapy meetings four years ago in order to help them in mental rehabilitation. From the social viewpoint, the results of these meetings are very positive and help to improve psycho-social adjustment of the patients. With proper follow-up of the late sequelae of cancer treatment we are able to detect them early enough and can therefore be effective in preventing or alleviating them and, consequently, also in improving the quality of life of these young people.

Uvod

Kasne posledice zdravljenja raka v otroški dobi so tisti učinki zdravljenja ali maligne bolezni, ki se pojavijo nekaj mesecev ali več let po končanem zdravljenju (1). Sledenje kasnih posledic je pomembno, ker se je preživetje otrok z malignimi obolenji v zadnjih dveh desetletjih zvečalo. Ozdravitev pri najpogostejših vrstah otroškega raka je od 50- do 90- odstotna. To pripisujemo napredku v diagnostiki in terapiji raka. Poleg tega incidenca raka pri otrocih narašča. Danes je med 1000 ljudmi v starostnem obdobju 15 do 45 let vsaj eden, ki je imel v otroštvu raka (2). Posledice zdravljenja so pri otroku večje, ker še raste, tveganje za posledice pa narašča z leti.

Terapija večine otroških tumorjev je multimodalna. Kombiniramo zdravljenje s citostatiki, ionizirajočim sevanjem (RT) in kirurško zdravljenje. Zdravljenje ne deluje le na tumorske celice, ampak poškoduje tudi normalne, zato pride do okvare tkiv in organov. Znano je, da so lahko okvarjene žleze z notranjim izločanjem, srce, oko, notranje uho, živčevje, ledvici, mišice in kosti, pljuča, sečni mehur, prebavila, hamatopoetski sistem (1). Pogoste so tudi funkcionalne motnje inteligence in čustvovanja (3). Pri mladostnikih, zdravljenih zaradi raka v otroštvu, se lahko pojavijo tudi sekundarni tumorji (4).

Leta 1986 smo na Onkološkem inštitutu začeli slediti kasne posledice pri mladih ljudeh, ki so se v otroštvu zdravili zaradi raka. V ta namen smo razvili tudi raziskovalni projekt z naslovom »Analiza kasnih posledic zdravljenja raka pri otrocih«, ki ga denarno podpira Ministrstvo za znanost in tehnologijo. Vpliv zdravljenja na pojavljanje kasnih posledic ni še povsem pojasnjen. Otroške tumorje namreč zdravimo zelo različno, s kombinacijo različnih vrst in količin citostatikov, ionizirajočega sevanja (različne doze, na različnih delih telesa) in različnih operativnih posegov. Ugotoviti želimo, pri kateri vrsti oziroma kombinaciji zdravljenja je tveganje za nastanek kasnih posledic največje. Takšnemu načinu zdravljenja se želimo pri obolenih otrocih izogniti, ga zamenjati s takim, ki povzroča manj kasnih posledic in je enako učinkovito. Namen našega projekta je zmanjševanje kasnih posledic.

Metoda in preiskovanci

Spremljamo mladostnike, ki so se zdravili zaradi raka v otroški dobi (do 15. leta) in so ozdravljeni. K nam pridejo, ko dopolnijo 15 let in je od konca zdravljenja minilo najmanj tri leta. V ambulanto za kasne posledice tako hodi na redne enoletne ali polletne kontrolne preglede 350 mladih.

Pri vsakem mladostniku, ki pride k nam, vzamemo **anamnestične** podatke o njegovem stanju. Vprašamo po simptomih, ki so povezani z okvaro organa po zdravljenju malignoma v otroški dobi (npr. utrujenost, izpadanje las, manjša toleranca za mraz pri motenem delovanju oz hipofunkciji ščitnice po RT vratu). Pozorni smo tudi na mladostnikovo doživljanje obdobja zdravljenja v otroštvu, ki je lahko povezano s funkcionalnimi motnjami: najneprijetnejši dogodki iz tega obdobja, doživljanju strahu, kdaj in kako je zvedel za diagnozo bolezni. Kakovost življenja ocenjujemo po socialnem delu anamneze. Zato zberemo podatke o šolanju, poklicu, zaposlitvi, o družinskem in družabnem življenju, o preživljanju prostega časa, o religiozni usmeritvi. Vse anamnestične podatke in podatke o bolezni ter zdravljenju uredimo v vprašalnik, izdelan v ta namen.

Opravimo **klinični status**. Podrobneje pregledamo organe, ki so glede na vrsto malignoma in način zdravljenja, lahko okvarjeni, npr. okvirni nevrološki pregled opravimo pri bolniku, ki se je zdravil zaradi možganskega tumorja. Anamneza in pregled sta potrebna tudi zaradi morebitne ponovitve zdravljenega tumorja.

Praviloma pri vsakem mladostniku opravimo **endokrinološko testiranje**, ki vključuje klinični pregled pri endokrinologu in laboratorijsko testiranje. Okvaro **ščitnice** ugotavljamo s palpacijo in določanjem serumskih koncentracij T4, T3, tireoglobulina, ščitničnih protiteles ter vrednosti TSH pred in 30 minut po stimulaciji s TRH. S tem odkrijemo že subklinično okvaro delovanja ščitnice. Največkrat je to latentna hipotireza (po RT vratu), ki jo zdravimo s ščitničnimi hormoni. Ob pojavu gomoljev v ščitnici opravimo aspiracijsko biopsijo le-teh, scintigrafski pregled ščitnice z radioaktivnim tehnejem, jodom in ultrazvok vratu. **Spolne žleze** so lahko okvarjene po terapiji z alkilirajočimi agensi in/ali RT trebuha. Za oceno njihovega delovanja vzame endokrinolog anamnezo glede začetka in poteka pubertete ter med drugim določi tudi Tannerjev stadij pubične poraščenosti in razvoja genitalij. Morebitno okvaro natančneje opredelimo z določanjem bazalne serumske koncentracije testosterona, estradiola, ter kon-

centracije LH in FSH pred in po aplikaciji GnRH. V sklopu TRH testa določimo tudi bazalno vrednost prolaktina in vrednost le-tega po stimulaciji. Če ugotovimo zmanjšano delovanje spolnih žlez, mladostnika napotimo v ambulanto za reprodukcijo, če to želi. Tam opravijo natančnejši pregled o fertilitnosti (pri moških pregledajo spermo) in svetujejo o možnosti zanositve. Hipotalamus in hipofiza sta lahko poškodovana zaradi samega tumorja, operativnih posegov ali RT tega predela. Po RT so najpogosteje okvarjeni nevrosekretorni nevroni hipotalamusa, ki izločajo somatotropin (5). Zaradi tega je zmanjšano izločanje ravnega hormona (GH). To okvaro ugotavljamo z določanjem preiskovančeve telesne višine (primerjava z višino staršev in sorojencev) in določanjem serumske koncentracije Somatomedina-C. V primeru znižane vrednosti le-tega naredimo stimulacijske teste za izločanje GH in določimo spontano izločanje GH v spanju. Morebitno motnjo v izločanju TSH, LH in FSH iz hipofize ter Gn-RH in TRH iz hipotalamusa ugotavljamo z zgoraj omenjenim Gn-RH in TRH testom. Okvara skorje nadledvične žleze se po terapiji raka v otroštvu redko pojavi. Le pri redkih zato merimo koncentracijo serumskega kortizola pred in po aplikaciji ACTH.

Klinični psiholog opravi **psihološki pregled** pri vsakem mladostniku. Ta pregled vključuje Blender Visual Motor Gestalt test, Wechsler Bellevue Intelligence test in Rorschach Personality test. S temi testi skušamo odkriti prisotnost in stopnjo morebitnih psihoorganskih posledic po terapiji raka v otroštvu. Psihoorganske spremembe (motnje vizualno-motorične koordinacije, spomina, koncentracije, pozornosti, fleksibilnosti razmišljanja, nestabilnosti čustev) so posledica anatomskih sprememb možgan zaradi same bolezni in/ali terapije. Z Rorschach Personality testom ugotavljamo emocionalne motnje, ki so posledica doživljanja diagnoze in zdravljenja raka. Z Wechsler Bellevue Intelligence testom ocenimo mentalni upad. To je upad mentalne zmožnosti prek tistega upada, ki je posledica starosti in je posledica organske poškodbe možgan.

Za nadaljnje preiskave se pri posamezniku odločimo, tako da upoštevamo vrsto malignega obolenja v otroštvu, način zdravljenja in morebitne vzporedne bolezni. Naredimo ustrezen klinični pregled organa, ki je lahko okvarjen, laboratorijske preiskave in po potrebi še slikovne in funkcijske preiskave.

Okvaro **srca** povzroči predvsem zdravljenje z antraciklinskimi citostatiki in/ali RT mediastinuma. Lahko se pojavita kardiomiopatija in posledična kongestivna srčna odpoved zaradi napredujoče fibroze. Možne so tudi okvara perikarda, prevodnega sistema srca in koronarna arterijska bolezen (6). Da ugotovimo okvaro srca, opravi mladostnik pregled pri kardiologu (anamneza-NYHA klasifikacija, fizikalni pregled srca) in EKG. Naredimo tudi obremenitveno testiranje, in sicer dinamično obremenitev na sobnem kolesu (cikloergometrija). Sledi še ehokardiografija (dvodimenzionalna in Dopplerjeva) za morfološko oceno srčnih votlin in zaklopk ter oceno sistolične in diastolične funkcije (utripni in minutni volumen srca, frakcija skrajšave, iztisni delež, hitrost polnjenja v fazi hitre polnitve, v fazi atrijske kontrakcije in čas izovolumetrične relaksacije).

Pri mladostnikih, ki so se zdravili zaradi tumorja možgan, vzamemo anamnezo o nevrološki simptomatiki, naredimo okvirni **nevrološki pregled** in po potrebi pregled pri nevrologu. Občasno jih napotimo na kontrolni CT možgan za izključitev recidiva bolezni, sekundarnih tumorjev in ugotavljanje sprememb možgan po terapiji.

Okvaro očesa in s tem vida lahko povzroči tumor v tem predelu, operativni poseg (enukleacija očesa) ali RT glave (pojav katarakte). Za oceno okvare vida posameznika napotimo k **okulistu**. Okvaro notranjega ušesa in s tem sluha povzroči predvsem kemoterapija s cis-platinom, lahko tudi RT tega predela. Ponavadi pride do izgube sluha za tone višjih frekvenc. Morebitno okvaro notranjega ušesa ugotavlja **avdiolog**.

RT v otroški dobi povzroči zaostanek v rasti mišic in kosti. To lahko privede do asimetričnega razvoja telesa in tako do degenerativnih sprememb na različnih sklepih telesa (največkrat je prizadeta hrbtnica). K temu lahko prispevajo tudi operativni posegi na kosteh (amputacija), sklepih (vstavev endoprotez) ali notranjih organih. Po natančni anamnezi pri mladostniku s takimi težavami včasih opravimo rentgensko slikanje skeleta in ga po potrebi napotimo k **ortopedu**. Poučimo ga tudi o pomenu vaj za razvoj ustreznih mišičnih skupin (napotitev v fizioterapijo zavoda osnovnega zdravstvenega varstva).

Pri mladostnikih, ki so imeli pri zdravljenju nefroblastoma ledvice napravljeno nefrektomijo, redno kontroliramo krvni tlak, urin, dušične retente in elektrolite v serumu, občasno napravimo izotopno renografijo in ultrazvok preostale ledvice. Če je potrebno, opravijo tudi pregled pri **nefrologu**. Ob vsakem uroinfektu je potrebno takojšnje zdravljenje. Redne kontrole ledvične funkcije so potrebne tudi pri tistih mladih, katerih ledvici sta bili med terapijo malignoma v obsevalnem polju. Poleg RT pa lahko povzročijo okvaro ledvic tudi nekateri citostatiki, npr. cis-platin (6).

Predvsem RT čeljustnic, v manjši meri pa tudi citostatiki, lahko povzročijo okvaro zob in obzobnih tkiv. RT namreč privede do hipoplazije rastoče čeljustne kosti, okvare zobnih korenin, nepopolne kalcifikacije zob, večje nagnjenosti k zobni gnilobi, razvoj zob pa je upočasnen ali ustavljen. Mladostnika s takimi težavami napotimo k **stomatologu**.

Dekleta, ki so se zdravila zaradi raka na rodilih, imajo redne kontrolne preglede pri **ginekologu** (občasno tudi vaginalni ultrazvočni pregled). V primeru zanositve jih napotimo v ambulanto za **rizične nosečnosti** Ginekološke klinike. Tja napotimo tudi dekleta, ki so imela v sklopu zdravljenja raka RT trebuha ali kakršenkoli operativni poseg v trebušni votlini. Pri njih je namreč možnost nepravilnega poteka nosečnosti zaradi manjše elastičnosti organov trebušne votline vključno z mišicami maternice in okvare materničnega žilja po RT ali zaradi tvorbe prirastlic v trebuhu po operacijah (7).

Rezultati

Od 350 mladostnikov, ki prihajajo na redne kontrolne preglede v našo ambulanto, je 177 opravilo endokrinološke preiskave, 152 pa psihološki pregled. Okvaro ene ali več žlez z notranjim izločanjem smo ugotovili pri 67 (57,3%) mladostnikih. Psihološke motnje (psihoorganske spremembe, emocionalne motnje in/ali mentalni upad) so bile prisotne pri 130-ih (85,5%). Rezultati so prikazani v tabelah 1,2 in 3.

Mladostniki z emocionalnimi motnjami so emocionalno nestabilni, notranje negotovi in težko navezujejo stike z okolico. Zato se v družbi težje uveljavijo (8). Vključevanje v družbo je še dodatno otežkočeno zaradi tega, ker mladostnik samega sebe, takega kot je, ne sprejema. To je še posebno izraženo v pri-

Tabela 1: število preiskovancev z okvaro posameznih žlez z notranjim izločanjem

	primarna(i)	sekundarna(i)	terciarna(i)	skupaj (%)
hipotireoza (HT)	19	9	1	29 (16,4)
hipogonadizem (HG)	51	2	0	53 (30)
hipokortizem (HK)	1	1	0	2 (1,1)

hiposomatotropizem(HS):	klinično manifesten	klinično nemanifesten	skupaj
	3	3	6

panhipopituitarizem	1
---------------------	---

Tabela 2: število preiskovancev z okvaro ene, dveh ali več žlez z notranjim izločanjem

okvara	število pacientov
hipogonadizem (HG)	31
hipotireoza (HT)	9
hipokortizem (HK)	2
hiposomatotropizem(HS):	1
HG+HT	18
HG+HS	3
HG+HT+HS	2
panhipopituitarizem	1
skupaj	67

Tabela 3: število preiskovancev z emocionalnimi motnjami, psihoorganskim sindromom in/ali mentalnim upadom (MD)

	blag(e)	znaten(e)	zelo izražen(e)	skupaj (%)
emoc. motnje	61	54	2	117 (77,1)
psihoorg. sindrom	33	25	15	73 (48)
MD	43	25	7	75 (49)

meru hib, ki so navzven opazne (enukleacija, amputacija uda). Psihološke motnje so pri naših mladostnikih zelo pogostne, zato smo pred štirimi leti začeli s psihološko rehabilitacijo. Poteka v obliki skupinskih pogovorov desetih do dvanajstih mladostnikov ob prisotnosti psihologa in terapevtov enkrat mesečno skozi eno leto. Ob koncu srečanj grede mladi iz skupine na rehabilitacijo v Atomske toplice. Dosedanji rezultati teh srečanj so zelo spodbudni v smislu boljše psihosocialne integracije teh mladih ljudi v družbo.

Sledenje kasnih posledic pri mladostnikih, ki so se v otroštvu zdravili zaradi raka, je pomembno zato, da posledice čimprej odkrijemo, jih odpravimo ali zmanjšamo in tako izboljšamo kvaliteto življenja teh mladih ljudi.

Literatura

1. Ruccione K, Weinberg K. Late effects in multiple body systems. *Semin Oncol Nurs* 1989;5:4-13.
2. *Childhood Cancer*.Ca 1990;40:327-71.
3. Hymovich DP, Roehnert JE. Psychosocial consequences of childhood cancer. *Semin Oncol Nurs* 1989;5:56-62.
4. Fraser MC, Tucker MA. Second malignancies following cancer therapy. *Semin Oncol Nurs* 1989;5:43-55.
5. Sklar CA. Growth and neuroendocrine dysfunction following therapy for childhood cancer. *Pediatr Endocrinol* 1997;44:489-503.
6. Late effects of childhood cancer treatment. *Ca* 1992;42:263-82.
7. Hawkins MM, Smith RA. Pregnancy outcomes in childhood cancer survivors: probable effects of abdominal irradiation. *Int. J Cancer* 1989;43:399-402.
8. Jereb B, Korenjak R, Kržišnik C et al. Late sequelae in children treated for brain tumors and leukemia. *Acta Oncol* 1994;33:159-64.