

KAJ SO NAS NAUČILI BOLNI OTROCI

Berta Jereb

Izvoleček

Rak pri otrocih je redka bolezen. Otroci ozdravljeni od raka imajo še dolgo življenje pred seboj, in posledica tega je, da bo že v enem desetletju več kot odstotek mladih delovnih ljudi, ki so preživelih raka. 1992 je bil na od 1000 oseb med 15 in 45 letom en nekdanji bolnik z rakom. Leta 2000 bo to en od 900 in leta 2010 bo verjetno že en od 250. Ti mladi bolniki, sedaj ozdravljeni, so nas naučili marsikaj pomembnega. Napredek v genetiki, v multidisciplinarnem zdravljenju in kliničnih raziskavah s stalnim sledenjem otrok, ozdravljenih od raka, so pomembni, zlasti še, ker se je tudi kakovost preživetja izboljšala. Če danes pogledamo skupino otrok, ki so ozdravljeni od raka v zadnjem desetletju, so to mladoletniki in odrasli, ki se vključujejo v našo družbo. Vanjo vnašajo s svojimi edinstvenimi izkušnjami strpnost do drugačnih in smisel za sodelovanje, lastnosti, ki jih naša družba potrebuje. To so pokazale naše študije, pa tudi to, da ti ljudje potrebujejo našo pomoč pri uveljavljanju v družbi, predvsem zaradi emocionalnih posledic bolezni in zdravljenja. Ni dvoma, da so vsi napor, ki jih vlagamo v izboljšanje preživetja in v kakovost življenja, bogato poplačani s tistimi nekdanjimi bolniki, ki bogatijo našo družbo, če pogledamo njih same ali pa tudi otroke, ki so se rodili materam in očetom, ki so preživelih raka. Vsa ta dragocena poglavja, ki smo se jih naučili od otrok, so zgodba, za katero smo jim lahko hvaležni.

Abstract

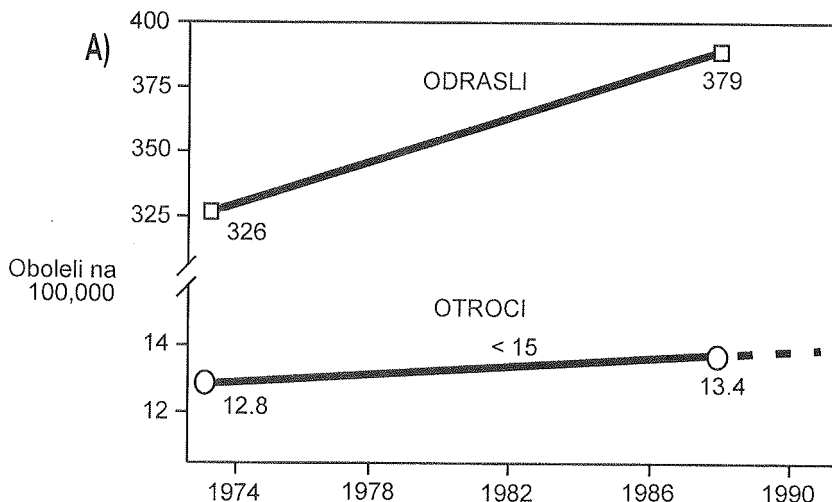
Cancer in children is rare. The children cured of cancer still have a long life to live and 1% of the working population will be cancer survivors; in 1992, 1/900 and in 2010 probably already 1/250 people. From cured cancer patients we have learnt many important lessons. Progress in genetics, multidisciplinary management, clinical research, and regular follow ups are important for the improvement in survival rates and the quality of life of children cured of cancer. Their unique experience and tolerance towards other different individuals render these former cancer survivors an important integral part of our society. This we could confirm with our studies of late effects, but it is also true that they need our help, especially because of the effects of cancer treatment on their emotional performances. There is no doubt that the efforts for improvement of the survival rates and quality of life are highly rewarding when we look at the former patients and the children of mothers and fathers who are cancer survivors. All the precious lessons that we have learnt from those children make a story for which we should be grateful.

Uvod

V naši stroki pričakujemo, da se največ naučimo od naših učiteljev. Ker pa je otroška onkologija še mlada stroka, z mnogimi ugankami in vprašanji, smo se v zadnjih desetletjih največ naučili od bolnikov samih, to je od bolnih otrok. Kljub temu, da se otroška maligna obolenja razlikujejo od tistih pri odraslih po biologiji, po histološkem tipu in po načinu zdravljenja, je mnogo stvari, ki smo jih opazili pri zdravljenju otrok z rakom, možno upoštevati tudi pri odraslih.

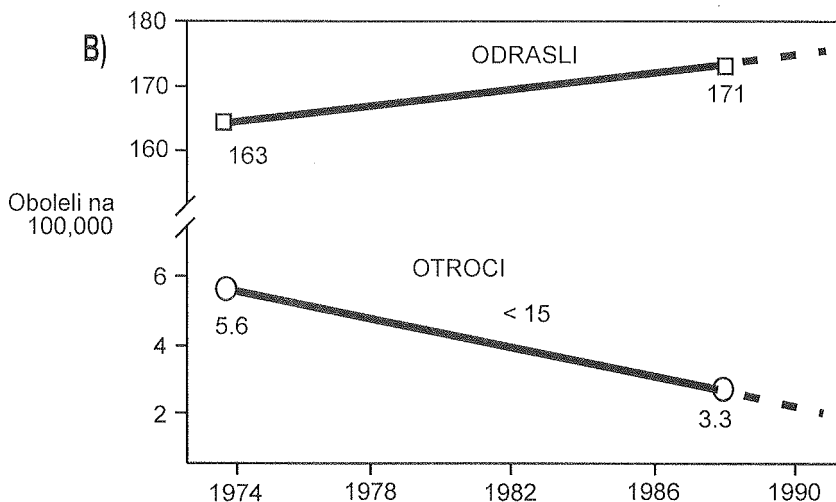
Prvo tako opažanje, ki nas usmerja, da nekatere izkušnje pri otroških tumorjih prenesemo na zdravljenje pri odraslih, je primerjava pogostnosti in umrljivosti zaradi raka. Pogostnost malignih obolenj narašča pri otrocih in pri odraslih, vendar umrljivost zaradi raka narašča le pri odraslih, pri otrocih pa upada. Pogostnost raka pri otrocih, mlajših od 15 let, je narasla v letih 1973 do 1978 v ZDA za 4,5 odstotka, pogostnost obolevanja zaradi raka pri odraslih pa je v istem času narasla za 16 odstotkov. V istem časovnem obdobju je umrljivost pri odraslih narasla za 5,4 odstotkov med tem ko je umrljivost pri otrocih, mlajših od 15 let starosti, upadla kar za 38,2 odstotka (1). (slika 1 in slika 2)

Slika 1 Pogostnost raka v ZDA
Podatki SEER programa¹



Izboljšanje preživetja pri otrocih je opaziti pri vseh oblikah otroškega raka in skupno preživetje vseh oblik malignih tumorjev pri otrocih je blizu 80- odstotna. Tako kot lahko opazimo razlike med otroci in odraslimi v pogostnosti raznih tumorjev, razlike gostiteljev in rezultatov zdravljenja, lahko opažamo tudi precej skupnega. Med temi so najpomembnejši: genetika, spoznavanje dobrih in slabih prognostičnih skupin, prirejeni načini zdravljenja in raziskave.

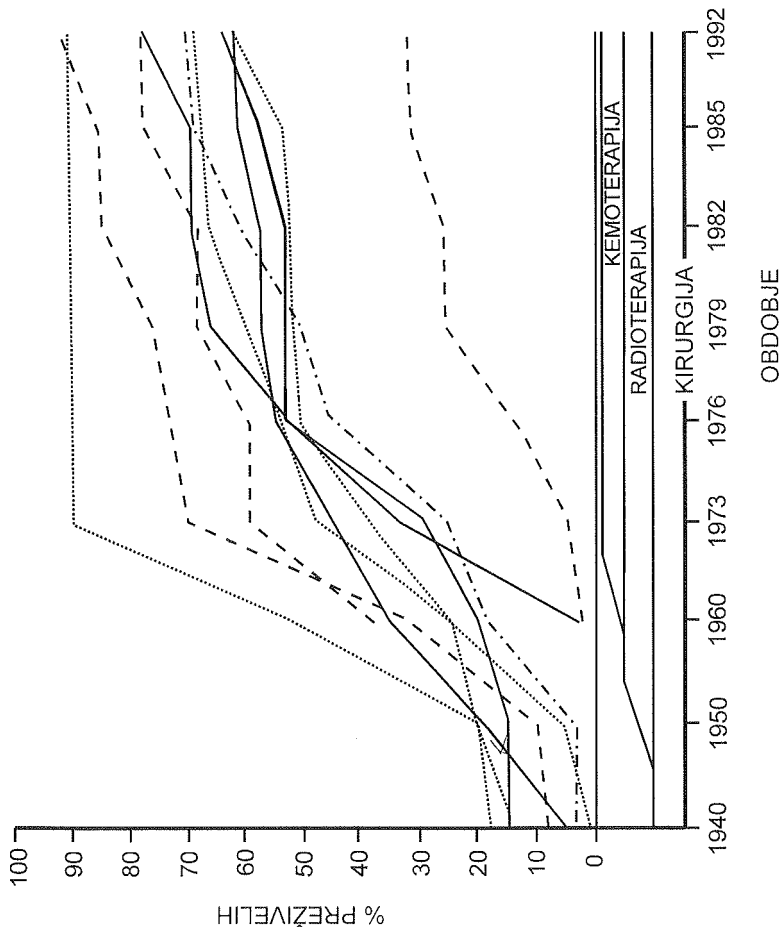
slika 2 Umrljivost zaradi raka v ZDA
Podatki SEER programa¹



Genetika

Zelo možno je, da imajo vsi tumorji razlog za svoj nastanek v genetski osnovi. Na nastanek bolezni vplivajo genetski dejavniki in okolje, pri odraslih je bolj vplivno okolje, pri otrocih pa so bolj vplivni genetski dejavniki. Prototip otroškega tumorja, s pomočjo katerega danes razlagamo genetiko otroškega raka, je retinoblastom. Že pred več kot 25 leti je Knudson (2) predstavil svojo hipotezo, da gre za dominantno obliko dedovanja pri familiarnem retinoblastomu. Bolnik z retinoblastomom deduje okvarjen gen prizadetega starša, nek zunanji dejavnik pa okvari tudi normalni kromosom drugega starša. Pri sporadičnih oblikah tumorja pa naj bi prišlo do dveh somatičnih mutacij. Kasneje so odkrili okvaro kromosoma 13 q 14 pri bilateralnih retinoblastomih praviloma, včasih pa tudi pri sporadičnih tumorjih. V nadaljnjih raziskavah so Knudsonov model dveh recesivnih mutacij, ki naj bi vodile do okvare kromosoma, lahko dokazali. Že kmalu so opazovali pri preživelih bolnikih z retinoblastomom pogostnost osteosarkoma, zlasti pri familiarnem tipu retinoblastoma. Danes vemo tudi, da različni drugi tumorji vsebujejo abnormalnosti RB gena, na primer karcinom dojke, pljuč ali mehurja. Vemo, da je defekt RB gena lahko predispozicija za tumorje tudi v drugih tkivih. Ta opažanja tudi razložijo pogostnost sekundarnih tumorjev pri otrocih s familiarnim retinoblastomom; saj se pri okoli 90 odstotkov otrok z dedovanjem retinoblastomom v 30 letih po zdravljenju razvije sekundarni tumor. Zanimivo pa je, da ni povečanega tveganja za sekundarne tumorje pri otrocih z unilateralnim nefamilijarnim retinoblastomom in da približno dve tretjini sekundarnih malignih tumorjev pri otrocih, ki so se zdravili zaradi retinoblastoma, nastaneta na glavi, v obsevalnem predelu; tretjina pa oddal-

sljka 3 PREŽIVETJE OTROK, OBOLELIH ZARADI RAKA



jeno od glave in vratu. Za pojav sekundarnih tumorjev pri retinoblastomu so imeli za glavnega krivca radioterapijo, in to predvsem konvencionalno radioterapijo z rentgenom; vendar je postalo jasno, da je radioterapija le drugotnega pomena, kakšnega, pa še ni čisto pojasnjeno. Naučili smo se, iz zgodbe o retinoblastomu, da ni pri vseh otrocih, ki jih obsevamo zaradi retinoblastoma, tveganje za nastanek sekundarnega tumorja enako; ampak da je pri tistih z genetsko predispozicijo tveganje mnogo višje kot pri tistih, ki genetske predispozicije nimajo (3,4).

Zanimiva so tudi zapažanja familiarnega Li-Fraumeni sindroma raka (5). Prvo poročilo raziskovalcev, po katerih se ta sindrom imenuje, je opredelilo skupino otrok z rhabdomyosarkomom in mehkokivnim sarkomom, ki so bili bratje ali bratranci in so njihovi starši ali drugi sorodniki prav tako imeli maligne tumorje, kot so rhabdomyosarkom, osteosarkom, adrenokortikalni karcinom, glioblastom, pljučni karcinom in karcinom dojke. Našli so, da defekten gen, ki je osnova tej sicer redki genetski okvari, in sta ga opisala Li in Fraumeni, vsebuje tumor supresor gen p 53. Pri sindromu Li-Fraumeni je ta mutantna oblika p 53 gena autosomno dominantna. Trenutno se o tem zelo veliko piše ter raziskuje in čim več informacij dobivamo, tem bolj je ta zgodba o genu p 53 in njegovi vlogi v onkogenezi zapletena. Dognano je, da je pri bolnikih, ki imajo p 53 gen, tudi povečano tveganje, da zbolijo za rakom. Okrog 50 odstotkov teh oseb, ki nisojo gen p 53, bo v starosti okrog 30 let dobilo raka in 90 odstotkov pri 70 letih starosti. Ta podatek implicira poleg genetskih vprašanj tudi etična. Kot je nekdo rekel: »Družina Nilsonovih ima mutant p 53. So sicer prijazni ljudje ampak ne bi pa si želeli, da se moja hči poroči z enim od njih«. Čeprav je Li-Fraumeni sindrom zelo redek, je pa pojav mutanta gena p 53 bolj razširjen tako med otroci s sarkomom kot tudi med odraslimi s karcinomom dojke. Tako je torej prva lekcijska, ki smo se je naučili iz genetike raka, zanimiva za otroke in za odrasle (6).

Opredelelitev prognostičnih skupin

Zlasti pri otrocih želimo uspeh doseči s čim manj zdravljenja, zdravljenje torej skušamo čim bolj krojiti, se pravi, prirediti posameznemu otroku ali vsaj nekaterim skupinam. Z analizo večjih skupin otrok smo lahko opredelili »dobre« skupine bolnikov, za katere vemo, da manj zdraviti ni tvegano, in tiste »slabe« skupine bolnikov pri katerih vemo, da je potrebno za zdravljenje uporabiti vsa razpoložljiva sredstva. Razlika med dobro in slabo skupino bolnikov je močno izražena pri otrocih z nefroblastomom. Otroka, ki ima tumor v zgodnjem stadiju in z nizko rizičnim histološkim tipom, pozdravi samo operacija brez dodatnega zdravljenja. Nasprotno pa je ozdravljivost otrok, ki imajo tumor v bolj razširjenem stadiju in z visoko rizičnim histološkim tipom, tudi z operacijo, obsevanjem in agresivno kombinacijo kemoterapevtikov le 50 odstotna (7).

Podoben primer imamo tudi pri otrocih z nevroblastomom. Otroka s tumorjem v zgodnjem stadiju, ki se ga da popolnoma odstraniti; pozdravimo s samo kirurgijo. Od tistih z razširjenim tumorjem pa z razpoložljivimi sredstvi, med katerimi sta tudi presaditev kostnega mozga in obsevanje vsega telesa, pozdravimo le okrog četrtno bolnikov. Na srečo je takih otrok, pri katerih smo tudi z vsemi razpoložljivimi sredstvi brez moči, vse manj. Za te bolnike se še iščejo in uvajajo novi načini zdravljenja.

Zdravljenje raka pri otrocih

Najbolj uspešno zdravljenje praktično vseh otrok z rakom je načrtovano, kombinirano zdravljenje, ki vključuje vse tri glavne metode, to je kirurgijo, obsevanje in kemoterapijo. Prva rutinska uporaba adjuvantne terapije, na primer kemoterapije, je bila pri otrocih. Ta način je prinesel revolucijo v rezultatih zdravljenja otrok z embrionalnimi tumorji in limfomi. Potem se je razširil na onkologijo pri odraslih, predvsem pri karcinomu dojke, pri limfomih in tumorjih kličnih celic. Skoraj brez izjeme je kombinirano zdravljenje bolj uspešno kot zdravljenje z eno samo metodo. Primerov v otroški onkologiji za uspešnost kombiniranega zdravljenja je mnogo. Ne gre le za uspešnost, izraženo v statistiki preživetja, ampak tudi za kakovost življenja. Pri otrocih, ki imajo pred sabo še dolgo življenjsko dobo, je tveganje za kasne učinke zdravljenja veliko, zato so se pediatri onkologi posebno trudili, da bi se izognili kasnim posledicam zdravljenja; da bi bilo čim manj vidnih posledic zdravljenja in da bi bile funkcije prizadetih organov ohranjene.

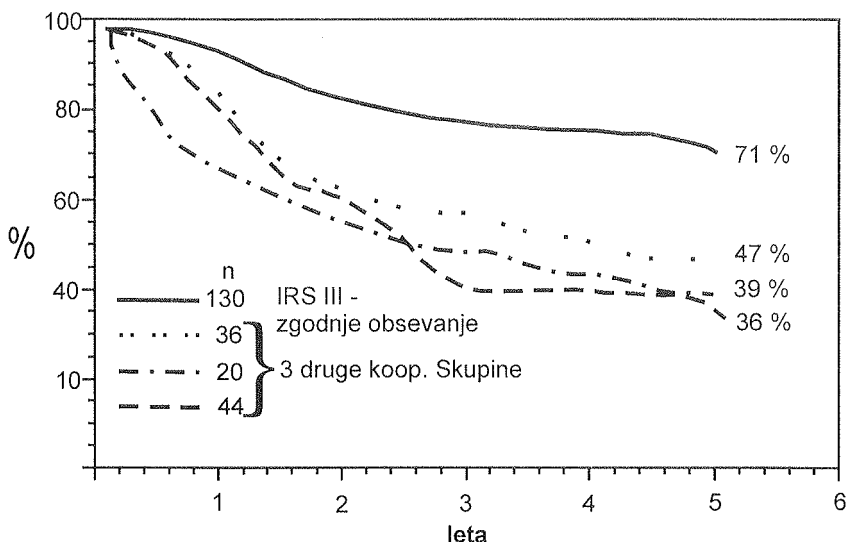
Če bi radi prikazali statistične podatke o učinkih izboljšane terapije, si moramo pomagati z veliko skupino bolnikov. Velike skupine otrok z rakom so opazovane le v velikih deželah in s sodelovanjem številnih centrov. V ZDA je več kot 90 odstotkov otrok vključenih v razne kooperativne študije, ena od teh se imenuje IRS (Inter group rbdomiosarkoma study) in vključuje veliko večino otrok z embrionalnim rbdomiosarkomom. Če spremljamo njihove podatke več desetletij, vidimo izboljšanje rezultatov zdravljenja, izraženo v preživetju in tudi v ohranitvi funkcije organa, na primer mehurja (9). Z vključevanjem mladih bolnikov v študijo in analizo rezultatov ter izboljšavami zdravljenja s tem, da se lahko kombinirajo tri metode na različne načine; z uvedbo neoadjuvantne kemoterapije, sta se izboljšala ne samo preživetje ampak tudi kakovost življenja.

Drug tak primer je lahko prikazan za bolnike v isti IRS skupini, ki so imeli parameningealni rbdomiosarkom, to je rizična skupina rbdomiosarkoma otrok v predelu glave z nevarnostjo invazije v meninge. V teh primerih se je pokazalo, da sta način kombiniranja in zaporedje uporabe različnih metod lahko bistvenega pomena za preživetje, da je uspešno uvesti ob primarni kemoterapiji obsevanje čim prej. (slika 4)

Tretja lekcija, ki smo se je torej naučili iz otroških tumorjev, bi bila predvsem ta, da se zdravljenje načrtuje v timu, da sta prava kombinacija in zaporedje zdravljenja zelo pomembna za končni učinek tako preživetja kot tudi za kakovost zdravljenja. Tudi ta spoznanja smo prenesli na onkologijo pri odraslih, saj se neadjuvantna kemoterapija vedno bolj uporablja pri malignih tumorjih odraslih, na primer pri tumorjih glave in vratu, pri karcinomu dojke in celo karcinomu pljuč. Vsekakor se ni mogoče izogniti pomembnosti tega, da vsi specialisti onkologi, ki otroka zdravijo, tesno sodelujejo, izmenjujejo svoja mnenja, izkušnje, načrtujejo in si prizadevajo, da se rezultati stalno izboljšujejo. Tako zdravljenje je možno le v centrih, zlasti pa je to še važno za dežele, kot je Slovenija, kjer je bolnikov malo, kjer se izkušnje z leti le počasi nabirajo.

Vendar nobeni rezultati in nobeni statistični podatki ne morejo povsem nadomestiti osebnih izkušenj. Ker smo majhna dežela in rabimo več časa, da pride-

slika 4 5-letno preživetje 230 otrok s parameningealnimi rhabdomyosarkomom



mo do osebnih izkušenj, je zelo pomembno, da zato opazujemo naše bolnike čim bolj natančno in da z analizo posebnosti, izjem in nenavadnostmi, prispevamo na svoj način k napredku pediatrične onkologije.

Kooperativne študije

Kooperativne skupine v Evropi v ZDA so imele velik delež pri uspehih pediatrične onkologije. Redki otroški tumorji so se centralizirali, citološke klasifikacije tumorjev in stadiji so postali bolj klinično smiselni, boljša osnova za zdravljenje; s podatki iz randomiziranih kliničnih serij smo lahko zdravljenje vedno bolj prilagajali posameznemu bolniku. S sodelovanjem različnih skupin smo lahko prišli do izkušenj dokaj hitro in jih na široko uporabljali tudi v Sloveniji (10). V Sloveniji imamo letno okrog 50 otrok, ki zbolijo zaradi raka različnih oblik. V eni življenjski dobi se ne bi dovolj naučili, če bi se posluževali le lastnih izkušenj (13).

Primer, kjer je prišlo do izboljšanja preživetja zaradi vedno bolj »krojenega« zdravljenja, so Klinične študije nefroblastoma v SIOP-u (Société Internationale d'Oncologie Pédiatrique), v katerih so vključeni tudi otroški onkologi v Sloveniji. Že v retrospektivni študiji je bilo dokazano, da je preoperativno obsevanje bistvenega pomena za preživetje pri bolj razširjenih tumorjih, sčasom se je pa pokazalo, da je tudi preoperativna kemoterapija ravno tako učinkovita kot preoperativno obsevanje. V nadaljnjih študijah je bilo vedno bolj opuščano obsevanje, ki je eden izmed vzrokov za kasne posledice, kljub temu pa je preživetje stalno naraščalo (7).

Posluževali smo se torej izkušenj kooperativnih študij, v katere se sicer nismo dovolj vključevali, s katerimi smo žal premalo sodelovali, uporabili pa smo njihove rezultate. Ni zanemarljivo, da smo v koraku z velikimi deželami. Tudi v ZDA poudarjajo, da je rak pri otrocih redka bolezen, saj je manj kot odstotek vseh rakastih bolezni pri otrocih. Zato so se praktično vsi centri v ZDA ali blizu 90 odstotkov otrok z rakom vključili v razne študije in skupine. To, da je otroški rak redek, je sililo pediatrične onkologe delati v večjih skupinah, da bi prišli do izkušenj, kar je verjetno tudi eden od razlogov za uspeh v pediatrični onkologiji. Zato je umestno vprašanje, ali bi morda tak način dela in več kooperativnih študij tudi pri odraslih bolnikih z rakom izboljšali rezultate zdravljenja. V ZDA je več kot 80 odstotkov otrok zdravljenih v kooperativnih skupinah za izmenjavo izkušenj, vendar sta vključena v take in podobne študije samo 2 odstotka odraslih. Rezultati zdravljenja pri otrocih so 80-odstotno preživetje, kar je mnogo več, kot pa je to pri odraslih bolnikih z rakom.

Raziskave - kasne posledice

Med prvimi poročili o kasnih efektih so bila opazovanja na otrocih, zdravljenih zaradi Hodgkinove bolezni, kjer so že kmalu dosegli odlično preživetje, a zato opazili težke posledice kot: zavora rasti skeleta, sterilnost in sekundarni tumorji. Študije iz Stanforda so pokazale, kako volumen in odmerek obsevanja ter starost vplivajo na rast. Najhujše posledice so imeli otroci, ki so bili zdravljeni pred puberteto z obsevanjem vseh limfnih regij (TNI). Obsevanje, zlasti pelvisa, je povzročilo sterilnost in to pri približno 50 odstotkov dečkov. Kemoterapija po kombinaciji MOPP pa je imela za posledico več kot 80% sterilnosti pri fantih, s tem da so bile okvare gonad pri deklicah manj pogoste, z obsevanjem tudi okrog 50%, s kemoterapijo pa le okrog 10%. Sekundarne levkemije so se pojavile le po kemoterapiji v okrog 6%, pri samo obsevanih otrocih pa levkemij ni bilo. Kooperativna skupina, ki študira kasne posledice je poročala, da je v približno 20% prišlo do sekundarnih solidnih tumorjev v 20 letih po zdravljenju Hodgkinove bolezni. Od teh so bili najbolj pogosti karcinomi dojke, sarkomi, kostni sarkomi in tudi drugi karcinomi, ščitnični na primer. Ščitnični karcinom je bil najden tudi pri pacientih, pri katerih je bila doza na ščitnico nizka, v glavnem pa so bili solidni tumorji bolj pogosti pri tistih, ki so imeli visoke doze obsevanja ali pa predispozicijo za maligni tumor (11).

Pri nas smo doslej registrirali 34 otrok s sekundarnim tumorjem (12).

Ker so okvare rasti, sterilnost in sekundarni maligni tumorji zelo težke posledice, se je zdravljenje Hodgkinove bolezni spremenilo. Danes se obsevajo le z nizkimi odmerki, z manjšim volumnom obsevanja in manj kemoterapije. Iz kemoterapije so opuščeni tudi alkilirajoči agensi, ki so za take kasne posledice najbolj odgovorni. Preživetje se s tem ni zmanjšalo, še vedno je okrog 90%. Ista ustanova, ki je pred 20 leti poročala o tem odstotku kasnih posledic, danes s tem spremenjenim zdravljenjem s kombinacijo bolj konzervativne kemoterapije in bolj konzervativne radioterapije ne opazuje več sekundarnih malignih tumorjev pri primerljivih bolnikih.

Opazovali pa so druge težave, na primer zmanjšano funkcijo pljuč ali pa okvare srca po zdravljenju z antraciklini, tudi tu se iščejo varnejše alternative; tako so izboljšave zdravljenja stalen proces, da bi se čim bolj zmanjšalo tveganje za

kasne posledice. Vse to pa je možno le v sodelovanju mnogih centrov, saj je število bolnikov sicer premajhno za tako opazovanje.

Pri otroku danes ozdravljenje raka ni več dovolj, omogočiti mu je potrebno tudi kakovostno življenje. Ta cilj je vzbudil po svetu in pri nas študije kasnih učinkov pri otrocih, ki so se zdravili zaradi raka.

Na Onkološkem inštitutu imamo tako študijo že od leta 1986, od 1993 pa je organizirana s programom, v katerega so vključeni mladi raziskovalci in specialisti s posameznih področij iz Kliničnega centra in Pediatrične klinike. Sledimo »mladoletnike«, ki so se zdravili zaradi raka v otroški dobi, so najmanj 15 let stari in vsaj tri leta po končanem zdravljenju.

Literatura

1. Ries LAG, Hankey BF, Miller BA, Harman AM, Edwards BK. Cancer statistics review 1973-1988. Bethesda: National Cancer Institute; 1991: NIH Publ No 91-2789.
2. Kundson AG. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. Proc Natl Acad Sci USA 1971; 86:820-3
3. Lee WH, Bookstein R, Hong F, Young LJ, Shew J-Y, Lee EY-HP. Human retinoblastoma susceptibility gene: cloning, identification, and sequence. Science 1987;235:1394-9
4. Abramson DH, Ellsworth RM, Kitchin FD, Tang G. Second nonocular tumors in retinoblastoma survivors. Ophthalmology 1984; 91:1351-5.
5. Li FP, FraumeniJF. Prospective study of a familial cancer syndrome. JAMA 1982;247:2692-4.6. Levine AJ. The role of p53 as a tumor suppressor in human cancers. Adv Oncol 1992; 8:3-9.
7. Jereb B, Burgers MV, Tournade M-F et al. Radiotherapy in the SIOP (International Society of Pediatric Oncology) nephroblastoma studies: a review. Med Pediat Oncol 1994; 22:221-7.
8. Castleberry RP. Neuroblastoma. Eur J Cancer 1997; 33:1430-8.
9. Raney RB, Gehan EA, Hays DM, Tefft M, Newton WA, Haberlen V et al. Primary chemotherapy with or without radiation therapy and/or surgery for children with localized sarcoma of the bladder, prostate, vagina, uterus and cervix: a comparison of the results in Intergroup Rhabdomyosarcoma Studies I and II. Cancer 1990; 66:2072-81.
10. Jereb B., Anžič J. Pediatric oncology in Slovenia. Pediat Hematol Oncol 1996; 14:401-4.
11. Sy Ortin TT, Shostak CA, Donaldson SS. Gonadal status and reproductive function following treatment for Hodgkin's disease in childhood: the Stanford experience. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1990; 19:873-80.
12. Anžič J., Jereb B. Secondary malignancies or late recurrences? Ann NY Acad Sci 1997; 824:229-31.
13. Incidenca raka v Sloveniji 1994. Ljubljana: Onkološki inštitut - Register raka za Slovenijo, 1997.