

SEKUNDARNE MALIGNNE NEOPLAZME PO ZDRAVLJENJU MALIGNNE BOLEZNI V OTROŠTVU

Janez Jazbec

Izvleček

Sekundarne maligne neoplazme predstavljajo eno najbolj resnih poznih posledic zdravljenja maligne bolezni. Bolniki, zdravljeni zaradi malignoma v otroštvu, so zaradi potencialno dolge pričakovane življenjske dobe posebej ogrožena populacija. Vzroke za večjo ogroženost teh bolnikov je potrebno iskati predvsem v karcinogenem potencialu zdravljenja (radioterapija, kemoterapija) in v genetskih dejavnikih. Dolgoletno redno sledenje bolnikov, zdravljenih zaradi malignoma v otroštvu, je potrebno, tako zaradi zgodnjega odkrivanja poznih posledic zdravljenja pri posameznem bolniku kot tudi za to, da je ocena teh dogodkov na populacijskem nivoju čim bolj popolna.

Abstract

Secondary malignancies represent one of most serious late sequelae in patients treated for malignant disease. Because of potential longviety, pediatric cancers survivors are at spetial risk for secondary malignancies. Carcinogenic potential of radiotherapy and chemotherapy and genetic factors are major causes for increased incidence of second malignancies in cancer survivors. Long term follow-up of these children is essential for early detection of late sequelae in individual patients and for accurate population statistics.

Uvod

Zdravljenje malignih bolezni otrok in mladostnikov je z uporabo vse agresivnejših načinov zdravljenja, ki vključujejo kombinacijo kemoterapije, kirurgije in radioterapije, v zadnjih dveh desetletjih vse uspešnejše. S sedanjimi možnostmi zdravljenja lahko pričakujemo, da bo prek 60 odstotkov otrok, ki zbolijo za rakom, ozdravelo in se vključilo v naraščajočo populacijo odraslih, ki so ozdravljeni maligne bolezni (1). Zaradi mladosti teh bolnikov in potencialno dolge življenjske dobe, imajo pozne posledice zdravljenja lahko velik vpliv na kakovost življenja teh ljudi. Glede na pomemben preskok v učinkovitosti zdravljenja po letu 1970, je lahko razumljivo, da prve večje kohorte ozdravljenih otrok v tem desetletju vstopajo v odraslo obdobje in da se tako oblikuje populacija preživetnikov z dovolj dolgim obdobjem opazovanja po zdravljenju, da je na njej mogoče opazovati najrazličnejše posledice, ki jih dolgoročno pušča zdravljenje raka (2).

Pojav sekundarne maligne neoplazme (SMN) je verjetno ena najbolj neprijetnih poznih posledic zdravljenja primarne maligne neoplazme (PMN). Že v študijah v drugi polovici osemdesetih so ugotavljali povečano tveganje za pojav SMN, ki so ga povezovali z radioterapijo (3,4) ali pa z genetsko predispozicijo

(5). Z uspešnejšim zdravljenjem malignomov s slabo prognozo pa se spreminja tudi vzorec pojavljanja SMN. V prvih poročilih sta tako Wilmsov tumor in Hodgkinova bolezen predstavljala najbolj pogosti PMN (5), kasneje pa se ta vzorec spremeni na račun boljšega preživetja bolnikov s sarkomi, ne-Hodgkinovimi limfomi in tumorji centralnega živčevja.

Poseben problem predstavlja primerjava rezultatov med posameznimi študijami, ki je otežkočena zaradi razlik v samem konceptu študij, ki različno definirajo interval med PMN in SMN in se razlikujejo glede na čas sledenja bolnikov in glede populacije iz katere ti bolniki izhajajo. Različna so tudi mnenja o tem, koliko časa po zdravljenju PMN je stopnja tveganja za SMN zanemarljiva. Ne nazadnje je v nekaterih primerih težko postaviti mejo med SMN in pozno ponovitvijo primarne neoplazme (6).

Incidenca

Dve najpomembnejši študiji, ki sta bili zastavljene, da bi spremljali incidenco SMN, sta ameriška študija v okviru Late Effects Study Group (LESG) in britanska, ki jo vodi Childhood Cancer Research Group (CCRG) in je v osnovi populacijska študija. LESG študija je zajela prek 9000 otrok, ki so preživeli vsaj dve leti po diagnozi PMN. V tej skupini je bilo 167, otrok pri katerih se je razvila SMN. Izračunano kumulativno tveganje za pojav SMN 25 let po diagnozi PMN je bilo 12,1 odstotka, relativno tveganje pa 15 s 95 odstotnim intervalom zaupanja med 13 in 17 (7). Rezultati britanske študije se nekoliko razlikujejo, saj je kumulativno tveganje po 25 letih 3,7 - odstotno, relativno tveganje pa 9,3 za bolnike, ki so bili obsevani in zdravljeni s kemoterapijo (8). Obe študiji ugotavljata, da se stopnja tveganja za razvoj SMN s časom opazovanja ne zmanjšuje. Skandinavska kohortna populacijska študija ugotavlja, da je tveganje za SMN pri ljudeh, zdravljenih zaradi raka pred 20 letom starosti za 2,5- do 7- krat večje kot v celotni populaciji (9). Francoska študija se po rezultatih bolj približa rezultatom LESG (in je tudi podobno zasnovana); kumulativna incidenca 13 odstotkov po 25 letih in relativno tveganje 15 (10). Možne razloge za razlike med temi študijami je najverjetneje potrebno iskati v različnih načinih zdravljenja, boljši opredelitvi rizične populacije in identifikaciji bolnikov z SMN in variabilnostjo, ki bi lahko bila posledica majhnega števila opazovanih dogodkov, ter kakovostnejšim sledenjem bolnikov v populacijskih študijah (10, 11).

Primarne maligne neoplazme

Struktura PMN in njihova relativna frekvenca se precej razlikujeta med študijami, v principu pa se lahko SMN razvije po vsakem tipu tumorja. Retinoblastom je najpogostejši tip primarnega tumorja pri bolnikih z SMN v študiji LESG (12), pri čemer je šlo v 81 odstotkih za bilateralni tumor. V 68% se je pri teh bolnikih kot SMN razvil kostni ali mehko tkivni sarkom, v dveh tretjinah primerov v obsevalnem polju. Pri 90 odstotkov bolnikov z retinoblastomom, pri katerih se je razvila SMN, je bila ugotovljena delecija 13q14, lokusa RB1 gena, ki je tumorski supresor.

Hodgkinova bolezen je druga najpogostejša PMN v registru LESG, s sekundarnimi levkemijami kot najpogostejšo SMN. Kumulativno tveganje za SMN 15 let po diagnozi Hodgkinove bolezni je okoli 7 odstotkov, relativno tveganje 18,1

(13, 14). Solidni tumorji, levkemije in ne-Hodgkinovi limfomi so najpogotejši SMN pri bolnikih, zdravljenih zaradi Hodgkinove bolezni. Ugotovljena je pomembna pozitivna korelacija med verjetnostjo za nastanek sekundarne levkemije ali ne-Hodgkinovega limfoma in uporabo alkilirajočih sredstev pri zdravljenju primarnega Hodgkinovega limfoma (11).

Tudi pri bolnikih, zdravljenih zaradi sarkomov, tako kostnih kot mehko tkivnih, opažajo povečano frekvenco pojavljanja SMN. Med tem, ko je pri osteosarkomih sekundarni tumor verjetno bolj posledica genetskega vpliva, je pojav SMN po Ewingovem sarkomu bolj verjetno posledica zdravljenja (15). Mutacija tumorskega supresorskega gena p-53 je povezana s pojavom multiplih malignomov. Pojav karcinoma dojke pri bolnicah, zdravljenih zaradi osteosarkoma, bi lahko bil povezan z mutacijo gena p-53 (15). Mutacija tega gena je verjetno tudi vpletena pri sindromu Li-Fraumeni, kjer gre za redko familiarno pojavljanje zgodnjega karcinoma dojke, otroških sarkomov in drugih neoplazem, možna pa je tudi povezava s pojavom drugih SMN (16).

Otroci, zdravljeni zaradi akutne limfoblastne levkemije, prav tako živijo z večjim tveganjem za nastanek SMN. To je 11-krat večje kot v splošni populaciji (17). Najpogostejši SMN pri teh otrocih so tumorji centralnega živčevja in sekundarne nelimfoblastne levkemije.

V večji študiji s prek 9000 primerov otrok z akutno limfoblastno levkmiijo so imeli vsi bolniki z možganskim tumorjem po zdravljenju akutne limfoblastne levkemije obsevanje glave v shemi zdravljenja levkemije (18). Skandinavska populacijska študija ugotavlja incidenco možganskih tumorjev med otroci, zdravljenimi zaradi akutne limfoblastne levkemije, ki celo za 27-krat presega pričakovano (19).

Sekundarne maligne neoplazme

Med SMN prevladujejo štiri skupine tumorjev: levkemije, sarkomi, tumorji centralnega živčevja in karcinom dojke. Sekundarne levkemije so navadno povezane z zdravljenjem z alkilirajočimi agensi in imajo vrh incidence pojavljanja 5 let po zdravljenju ter se redko pojavljajo po več kot 10 letih. Kombinacija radioterapije in alkilirajočih agensov verjetno poveča relativno tveganje za sekundarno levkemijo (15). Običajno gre za nelimfoblastne akutne levkemije s slabo prognozo.

Osteosarkomi so v večini študij izpostavljeni kot najpogostejši sekundarni tumorji. Vrh pojavljanja je 10 do 20 let po zdravljenju in je običajno povezan z radioterapijo. Obstaja tudi močna korelacija med sekundarnim kostnim tumorjem, poljem obsevanja in odmerkom, po statistični izločitvi tveganja zaradi obsevanja, pa je zdravljenje z alkilirajočimi agensi močan dejavnik tveganja za razvoj sekundarnega kostnega raka (11).

Vzročni dejavniki

Čeprav pojav multiplih malignomov pri posamezniku nakazuje možnost prirojene nagnjenosti za razvoj raka, je zelo verjetno, da je izbor terapije pri zdravljenju PMN pomemben dejavnik v patogenezi nastanka številnih SMN (1).

Karcinogeni potencial ionizirajočega sevanja ni sporen. V študiji LESG je 67 odstotkov tumorjev opredeljenih kot z obsevanjem-povezanih (7), podoben je tudi odstotek v študiji CCRG 61odstotkov (8). Osnova za to opredelitev je pojav SMN znotraj obsevalnega polja. Radioterapija pa ni bila opredeljena kot pomemben dejavnik za razvoj SMN v Greenovi študiji, v kateri sta doksorubicin in nitrozourea identificirana kot edina dejavnika, ki sta pomembno povezana z nastankom SMN po zdravljenju limfomov (20). Lavey s sodelavci ugotavlja pri zdravljenju limfomov z radioterapijo in kemoterapijo enako stopnjo tveganja kot pri zdravljenju samo s kemoterapijo (21). Slabost te študije pa je relativno kratka opazovalna doba (10 let za skupino z radioterapijo in 5,7 ter 7,4 leta za skupino s kemoterapijo in kombinirano kemoterapijo/radioterapijo).

Pri bolnikih, zdravljenih s kombinacijo citostatikov je karcinogeni potencial posameznega zdravila navadno težko dokazati. Problem je še večji, ker je v mnogih primerih kemoterapiji pridružena tudi radioterapija. Kljub temu je nekaj študij, ki so uspele izpostaviti alkilizirajoče agense kot enega pomembnih dejavnikov, za nastanek SMN (1). Epipodofilotoxini so statistično značilno povezani s pojavom akutne mieloblastne levkemije pri otrocih po zdravljenju akutne limfoblastne levkemije (22). Za natančnejšo opredelitev karcinogenega potenciala posameznih kemoterapevtikov so potrebne študije na velikem številu bolnikov z dolgotrajnim sledenjem po zdravljenju. Dokler teh rezultatov ni, lahko domnevamo, da so zdravila, za katera je ugotovljeno, da so karcinogena za živali, karcinogena tudi za ljudi in je zato potrebno posebej pretehtati njihovo uporabo pri bolnikih pri katerih pričakujemo še dolgo življenjsko dobo (23).

Sekundarni tumorji se pogosteje javljajo pri otrocih z nekaterimi prirojenimi bolezenskimi stanji, za katere je znano, da so dovzetni za razvoj raka (1). Med take bolezni sodijo von Recklinghausnova bolezen, tuberozna skleroza, familiarni retinoblastom, Turcotov sindrom, Klippel-Trenaunay-Webrov sindrom. Omenili smo že mutacijo p53 tumor supresorskega gena, ki je pogosta genetska sprememba pri raku debelega črevesa, dojke in pljuč (24). Možno je, da radioterapija in kemoterapija PMN pri bolniku s prirojeno mutacijo gena p53 poveča možnost nastanka SMN (16). Mutacija gena RB1 pri bolnikih s familiarno obliko retinoblastoma je verjetno vpletena tudi pri pojavljanju SMN (25). Sekundarne levkemije po zdravljenju Hodgkinove bolezni so morda posledica mutacije glikoforina A (26). Napredek v molekularni biologiji bo v bližnji prihodnosti napravil na površje še nekatere gene, ki bi lahko igrali vlogo v razvoju SMN.

Problem SMN bo verjetno naraščal s številom uspešno zdravljenih bolnikov z rakom in daljšanjem dobe opazovanja po končanem zdravljenju. Pomembno je natančno sledenje teh bolnikov, saj je le tako mogoče imeti točne podatke o pojavljanju SMN. Smisel raziskav na tem področju je v iskanju dejavnikov v načinu zdravljenja, genetskih dejavnikov in iskanju tistih vplivov okolja, ki pogujejo nastanek SMN pri bolnikih, zdravljenih zaradi raka v otroštvu.

Literatura

1. Kingston JE. Second primary tumors in children. In: Spitz L et al. Progres in pediatric surgery, Vol 22. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, 1989:113-20.

2. Robinson LL. Second primary cancers after childhood cancer. *BMJ* 1996;312:861-62.
3. Li FP. Second malignant tumors after cancer in childhood. *Cancer* 1977;40:1899-1902.
4. Li FP, Cassaday JR, Jaffe N. Risk of second tumors in survivors of childhood cancer. *Cancer* 1975;35:1230-5.
5. Meadows AT, D'Angio GJ, Mike V, Banfi A, Harris C, Jenkin RDT et al. Patterns of second malignant neoplasms in children. *Cancer* 1977;40:1903-11.
6. Anžič J, Jereb B. Secondary malignancies or late recurrences: challenges and opportunities in pediatric oncology. *Ann NY Acad Sci* 1997; 824: 229-31.
7. Tucker MA, Meadows AT, Bouce JD. Cancer risk following treatment of childhood cancer. In: Boice JD, Fraumeni JF eds. *Radiation carcinogenesis: epidemiology and biological significance*. New York: Raven Press, 1984:211-24.
8. Hawkins MM, Draper GJ, Kingston JE. Incidence of secondary primary tumors among childhood cancer survivors. *Br J Cancer* 1987; 56: 339-47.
9. Olsen JH, Garwicz S, Hertz H, Jonmundsson G, Langmark F, Lanning M et al. Second malignant neoplasms after cancer in childhood or adolescence. *BMJ* 1993; 307:1030- 36.
10. Vatahire F, Schweisguth O, Rodary C, Francois P, Sarrazin D, Oberlin O et al. Long-term risk of second malignant neoplasm after a cancer in childhood. *Br J Cancer* 1989;59:448-52.
11. Robinson LL, Mertens A. Second tumors after treatment of childhood malignancies. *Hematol Oncol Clin North Am* 1993;7:402-15.
12. Meadows AT, Baum E, Fossati-Bellani F, Green D, Jenkin RDT, Marsden B et al. Second malignant neoplasms in children: an update from the Late Effects Study Group. *J Clin Oncol* 1985; 3: 532-38.
13. Beaty O, Hudson MM, Greenwald C, Xiaolong L, Fang L, Williams JA et al. Subsequent malignancies in children and adolescents after treatment for Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1995;13:603-09.
14. Bhatia S, Robinson LL, Oberlin O, Greenberg M, Bunin G, Fossati-Bellani F et al. Breast cancer and other second neoplasms after childhood Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 1996; 334: 745-51.
15. Smith MB, Xue H, Strong L, Takahashi H, Jaffe N, Ried H et al. Forty-year experience with second malignancies after treatment of childhood cancer: analysis of outcome following the development of the second malignancy. *J Pediatr* 1993;28:1342-49.
16. Malkin D, Jolly KW, Barbier N, Look TA, Friend SH, Gebhardt MC et al. Germline mutations of the p53 tumor-suppressor gene in children and young adults with second malignant neoplasms. *N Engl J Med* 1992;326:1309-15.
17. Olsen JH. Risk of second cancer after cancer in childhood. *Cancer* 1986;57:2250-4.
18. Neglia JP, Meadows AT, Robinson LL. Second neoplasms after acute lymphoblastic leukemia in childhood. *N Engl J Med* 1991;325:313-6.
19. Nygard R, Garwitz S, Haldorsen T, Hertz, Jonmundsson GK, Lanning M et al. Second malignant neoplasms in patients treated for childhood leukemia. *Acta Paediatr Scand* 1991;80:1220-8.

20. Green DM, Zevon MA, Reese PA, Lowrie GS, Gaeta JF, Pearce JI, et al. Second malignant tumors following treatment during childhood and adolescence for cancer. *Med Pediatr Oncol* 1994;22:1-10.
21. Lavey RS, Eby NL, Prosnitz LR. Impact on second malignancy risk of the combined use of radiation and chemotherapy for lymphomas. *Cancer* 1990;66:80-8.
22. Kreissman SG, Gelber RD, Cohen HJ, Clavel LA, Leavitt P, Sallan SE. Incidence of secondary acute myelogenous leukemia after treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 1992;70:2208-13.
23. Handerson IC, Gelman R. Second malignancies from adjuvant chemotherapy? Too soon to tell. *J Clin Oncol* 1987;5:1135-7.
24. Levine AJ. The p53 tumor-suppressor gene. *N Engl J Med* 1992;326:1350-1
25. Knudson AG. Pediatric molecular oncology. *Cancer* 1993;71:3320-4.
26. Mott MG, Boyse J, Hewitt M, Radford M. Do mutations at the glycophorin A locus in patients treated for childhood Hodgkin's disease predict secondary leukemia. *Lancet* 1994;343:828-9.