

SEKUNDARNE NEOPLAZME PO ZDRAVLJENJU RAKA V OTROŠTVU

Janez Jazbec

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

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

Otroke z rakom v Sloveniji obravnavamo centralizirano, v Centru za otroško onkologijo na Pediatrični kliniki v Ljubljani. Opremljen je kot nacionalni center Republike Slovenije za zdravljenje otrok in mladostnikov z malignimi obolenji. Pokriva populacijo dveh milijonov prebivalcev in je zadolžen za diagnostiko, zdravljenje zaradi osnovne bolezni in za spremljanje bolnikov po zdravljenju. Po končanem zdravljenju so vsi bolniki v centru ambulantno vodeni do zaključenega 18. leta starosti oziroma vsaj tri leta po koncu zdravljenja, potem pa so predani v nadaljnje vodenje v Ambulanto za pozne posledice na Onkološkem inštitutu, kjer bolnika obravnava skupina strokovnjakov raznih specialnosti pod vodstvom tistega onkologa, ki bolnika pozna kot član pediatrično-onkološkega konzilija, praviloma še iz časov zdravljenja primarnega raka. Načeloma je spremljanje bolnika v tej ambulanti dosmrtno, izdelani pa so tudi postopki in mehanizmi, ki zagotavljajo najmanjši možen osip bolnikov pri takem dolgoročnem sledenju. Dejavnost ambulante za pozne posledice pa ni le spremljanje poznih neželenih učinkov zdravljenja raka v otroštvu na posameznih organskih sistemih, intelektual-

nem razvoju in psihosocialnem statusu, ampak je njena pomembna naloga tudi odkrivanje sekundarnih neoplazem.

Kot sekundarna neoplazma je opredeljena tista, ki se pojavi na novi lokaciji in ni posledica neposrednega širjenja ali zasevanja primarne neoplazme, ali neoplazma na isti lokaciji, kot je bila primarna neoplazma, a je zanesljivo drugačnega histološkega tipa (1). Ogroženost s sekundarno neoplazmo izrazimo lahko kot kumulativno tveganje, ki poda odnos med stopnjo tveganja in časom opazovanja ogrožene populacije, ali pa kot relativno tveganje, ki pokaže razmerje frekvence dogodkov v ogroženi skupini in splošni populaciji.

Tabela 1. Podatki o skupini bolnikov v študiji sekundarnih neoplazem (SN).

Značilnost	Celotna skupina (n = 1577)	Primeri s SN (n = 48)
Povprečna starost (leta) ob diagnozi primarnega raka	7,2	8,5
Spol: moški	901 (57 %)	25 (52 %)
ženski	676 (43 %)	23 (48 %)
Tip primarnega raka	Število [(odstotni delež)]	
levkemija	449 (28,5 %)	16 (33,3 %)
tumor osrednjega živčevja	336 (21,3 %)	11 (22,9 %)
ne-Hodgkinov limfom	142 (9 %)	2 (4,1 %)
Hodgkinov limfom	120 (7,6 %)	10 (20,8 %)
mehkotkivni sarkom	120(7,6 %)	2 (4,1 %)
tumor ledvic	87 (5,5 %)	1 (2,1 %)
nevroblastom	81 (5,1)	1 (2,1 %)
tumor kosti	60 (3,8 %)	1 (2,1 %)
germinativni tumor	44 (2,8 %)	1 (2,1 %)
retinoblastom	35 (2,2 %)	0
Ewingov sarkom / PNET	27 (1,7 %)	1 (2,1 %)
karcinom ščitnice	18 (1,1 %)	1 (2,1 %)
tumor jeter	15 (1%)	0
drugo	43 (2,7 %)	1 (2,1 %)
Vitalni status (živi)	1014 (64 %)	33 (68,7 %)
Povprečna starost ob diagnozi SN (leta)	/	21,7
Povprečni čas od diagnoze prim. raka do SN (leta)	/	13,2
Povprečni čas spremljanja po SN [leta (min.–maks.)]	/	6,2 (0,3–18,4)

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

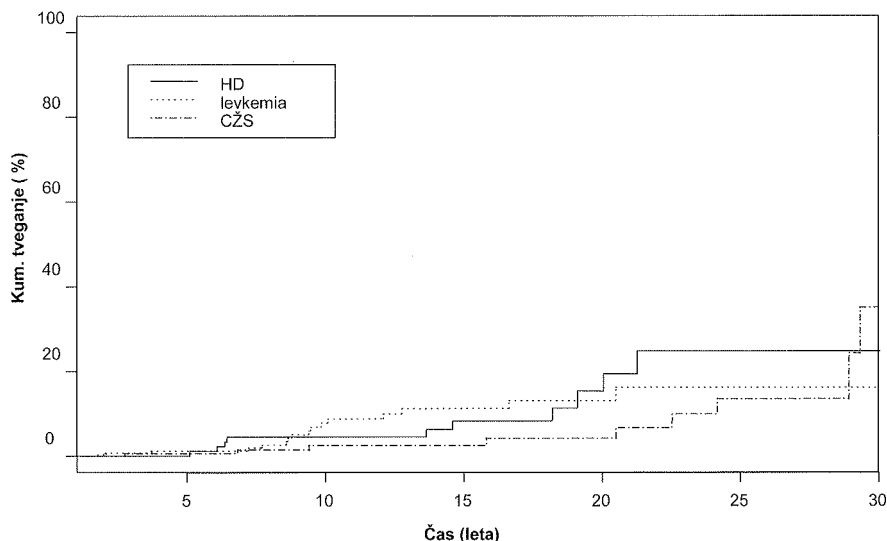
Tabela 2. Število in odstotni delež sekundarnih neoplazem.

Sekundarna neoplazma	Število bolnikov (n = 48)	Odstotni delež (%)
Tu. osrednjega živčevja (meningiom)	16 (7)	33,0 (14,5)
Akutna levkemija	8	16,7
Karcinom ščitnice	6	12,5
Ne-Hodgkinov limfom	4	8,3
Karcinom dojke	3	6,2
Hodgkinov limfom	2	4,1
Osteosarkom	2	4,1
Rabdomiosarkom	1	2,0
Drugo*	6	12,5
Skupaj	48	100

* karcinomi obušesne slinavke, materničnega vratu, maksilarnega sinusa, bazocelularni kožni, hipofarinksa in fibrosarkom

Kumulativno tveganje za sekundarno neoplazmo postopno narašča in preseže 12 % po 25 letih od postavitve diagnoze primarnega raka. Med posa-

meznimi skupinami primarnih rakov so znatne razlike v kumulativnem tveganju za sekundarno neoplazmo (slika 1). Pri bolnikih z levkemijo je ugotovljeno kumulativno tveganje za sekundarno neoplazmo pet let po diagnozi 1,2 % (0–2,5 % pri 95-odstotnem intervalu zaupanja), 7,7 % (0,3–12,2 %) po 10 letih, 11,1 % (5,5–16,8 %) po 15 letih, 13 % (6–19,6 %) po 20 letih in 16,1 % (6,8–24,6 %) po 25 letih. Pri bolnikih s Hodgkinovim limfomom je kumulativno tveganje za sekundarno neoplazmo v zgodnjem obdobju po zdravljenju manjše, vendar konstantno raste; ne ustavi se niti po 25 letih. Podoben trend je tudi pri tumorjih osrednjega živčevja.



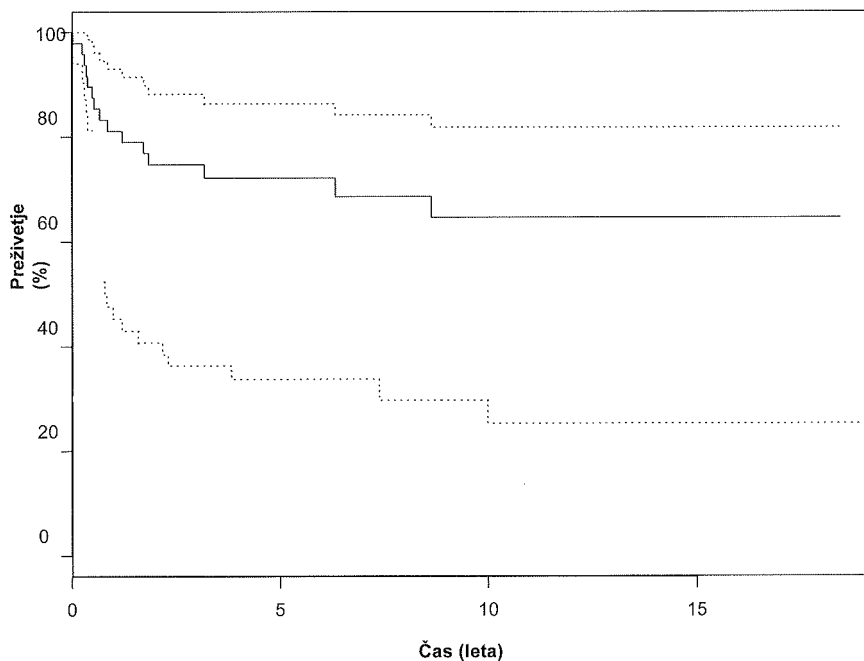
Slika 1. Kumulativno tveganje za sekundarno neoplazmo po zdravljenju levkemije, tumorjev osrednjega živčevja in Hodgkinovega limfoma v otroštvu.

V naši skupini bolnikov je standardizirani količnik incidence (SKI) za razvoj sekundarne neoplazme 8,7 (opazovanih 40, pričakovanih 4,59, 6,23–11,9 pri 95-odstotnem intervalu zaupanja), kar pomeni, da so nove neoplazme med bolniki, zdravljenimi zaradi raka v otroštvu, pomembno pogostejše kot v splošni populaciji v Sloveniji. Relativno tveganje za sekundarno neoplazmo v različnih časovnih obdobjih po odkritju primarnega raka je prikazano v tabeli 3. Največji presežek smo ugotovili v številu primerov karcinoma ščitnice (SKI 35,9 oz. 11,6–83,3), akutne mieloblastne levkemije (SKI 40,5 oz. 13,5–72,2), malignih tumorjev osrednjega živčevja (SKI 9,7 oz. 2–28,3) in karcinoma dojke (SKI 9,2 oz. 2,5–23,3 pri 95-odstotnem intervalu zaupanja).

Tabela 3. Relativno tveganje za sekundarno neoplazmo v 5-letnih časovnih obdobjih po odkritju primarnega raka.

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

Preživetje po zdravljenju sekundarne neoplazme prikazuje slika 2.



Slika 2. Preživetje bolnikov s sekundarno neoplazmo po zdravljenju raka v otroštvu v Sloveniji (pikčasti črti označujeta 95-odstotni interval zaupanja).

Sledenje po ugotovitvi sekundarne neoplazme je v povprečju trajalo 6,2 leta, najmanj 4 mesece in največ 18,4 leta. Kumulativno preživetje deset let po ugotovitvi sekundarne neoplazme je bilo 65-odstotno (51–81-odstotno pri 95-odstotnem intervalu zaupanja). Od 15 bolnikov, ki so umrli zaradi napredovanja sekundarne neoplazme, jih je 13 umrlo v prvih dveh letih po njenem odkritju (6 od njih je imelo sekundarni tumor osrednjega živčevja, 4 sekundarno mieloblastno levkemijo, 2 malignom limfoidnega tkiva in 1 sekundarni rabdomiosarkom). Pri ljudeh s sekundarnim karcinomom (3 primeri raka dojke, 7 primerov ščitničnega karcinoma, 2 kožnega raka, 1 materničnega vratu in 1 primer raka maksilarnega sinusa) je bilo zdravljenje neuspešno samo v enem primeru.

Zelo dobro preživetje naših bolnikov s sekundarno neoplazmo je morda posledica vključenosti bolnikov s sekundarnimi meningiomi v izračune. Vendar je tudi po njihovi izključitvi petletno preživetje po diagnozi sekundarne neoplazme še vedno več kot 60-odstotno. Zato je mogoče, da je dobro preživetje bolnikov s sekundarnimi karcinomi posledica zgodnjega odkrivanja med spremljanjem poznih posledic zdravljenja raka v otroštvu. Na drugi strani pa je prognoza bolnikov s sekundarnimi hudo malignimi gliomi in s sekundarnimi mieloblastnimi levkemijami v naši skupini bolnikov slaba.

Prav vsakega bolnika, zdravljenega zaradi raka v otroštvu, ogroža sekundarna neoplazma. Vendar je med njimi pomembno prepoznati podskupine, ki so še posebej ogrožene. Pri njih je smiselno izbrati tako zdravljenje, ki ni nič manj učinkovito proti primarni bolezni, zmanjša pa ogroženost s sekundarno neoplazmo. Zaradi vzročne povezave s sekundarnimi tumorji možganov uporabljamo pri zdravljenju otrok z akutno limfoblastno levkemijo manjše odmerke profilaktičnega obsevanja osrednjega živčevja ali pa ga v celoti opustimo (3). K zmanjšanju nevarnosti za nastanek sekundarnih neoplazem lahko poleg sprememb v zdravljenju pripomorejo tudi drugi ukrepi, kot je izobraževanje o življenjskih navadah in dejavnikih okolja, povezanih s tveganjem za nastanek raka. Za zgodnje odkrivanje sekundarnih neoplazem in za uspešno zdravljenje sta nujna vsebinsko ustrezna in pravočasna informiranost o tveganju ter izdelan preventivni program.

SKLEPI

- Ljudi, zdravljenega zaradi raka v otroštvu, 25 let po diagnozi bremeni 12-odstotno tveganje nastanka nove neoplazme. Ogroženost z nekaterimi oblikami raka, npr. s Hodgkinovim limfomom, je lahko še znatno večja; tveganje po 25 letih doseže kar 25 %.
- Prognoza pri sekundarnih neoplazmah je odvisna od vrste tumorja. Pri zgodnjem odkritju je možna trajna ozdravitev v več kot polovici primerov.

- Zaradi večje ogroženosti s sekundarnimi neoplazmami je treba ljudi, zdravljene zaradi raka v otroštvu, zdravstveno spremljati do smrti.

LITERATURA

1. Parkin DM, Chen VW, Ferlay J, Galceran J, Storm HH, Whelan SL. Cancer registration: Principles and methods. Lyon: IARC Scientific Publications 1991 (95).
2. Jazbec J, Ecimovic P, Jereb B. Second neoplasms after treatment of childhood cancer in Slovenia. *Pediatr Blood Cancer* 2004; 42 (7); 578-81.
3. Olsen JH, Garwicz S, Hertz H, Jonmundsson G, Langmark F, Lanning M, et al. Second malignant neoplasms after cancer in childhood and adolescence. *Br Med J* 1993; 307: 1030-6.