

POZNE POSLEDICE OBSEVANJA ZARADI RAKA V OTROŠTVU

Danijela Štrbac, Lorna Zadavec Zaletel

POVZETEK. Zdravljenje otroških tumorjev je v drugi polovici prejšnjega stoletja prvič pomenilo, da je otrok ozdravljen od raka. Ker so bile obsevalne tehnike še v začetkih razvoja, je to pomenilo večja obsevalna polja in po današnjih spoznanjih, višje obsevalne doze. Otroci in mladi, ki so preživeli v odraslo dobo, imajo številne posledice zdravljenja. Posledice zajemajo vse organske sisteme, ki so bili vključeni ob zdravljenju osnovne bolezni. Tako so lahko, npr. pri Hodgkinov bolezni (HB), prizadeta srce in pljuča, višja pa je tudi pojavnost sekundarnih tumorjev.

Za zagotavljanje kvalitete življenja in zmanjševanje posledic zdravljenja, je po mednarodnih priporočilih potrebno doživljenjsko, sistematično sledenje teh zgodnje ugotavljanje poznih posledic, saj s tem preprečimo tudi prezgodnjo umrljivost, bodisi zaradi kroničnih bolezni ali sekundarnih tumorjev. V Sloveniji znotraj Onkološkega Inštituta deluje Enota za ugotavljanje poznih posledic, ki že od leta 1993 aktivno vabi in spremlja preživele po raku v otroštvu in mladosti.

UVOD

Pozne posledice, zaradi obsevanja raka v otroštvu so kompleksen pojav, znotraj katerega se prepletajo telesne, čustvene in socialne posledice psameznika, ki je bil zdravljen v otroštvu. Zdravljenje z obsevanjem lahko s seboj nosi številne posledice na zdravih tkivih, kot so srce, pljuča, skeletnomišični in reproduktivni sistem. Pri bolnikih, ki so bil obsevani glavo v otroštvu, pa so prisotne učne težave, epilepsije in sekundarni, največkrat benigni možganski tumorji.

Večini odraslim, ki so bili zdravljeni v otroštvu, pa so skupne psihosocialne težave – od iskanja zaposlitve do ustvarjanja partnerskega odnosa in vzdrževanja zdravega življenjskega sloga, ki lahko omili posledice zdravljenja. Odrasli, zdravljeni v otroštvu, pa sami ne zmorejo vseh bremen, zato je potrebno sistematizirano in natančno sledenje poznih posledic.

PREGLED ZGODOVINE ZDRAVLJENJA OTROŠKIH RAKOV

Obsevanje zaradi raka v otroštvu se je začelo v začetku dvajsetega stoletja s prvim opisanim primerom, kjer je bil otrok obsevan zaradi retinoblastoma.

Obsevanje je bilo ocenjeno kot uspešno, saj je otrok preživel (1)47 eyes were treated with RT with photon or electron RT (ERT. Ti zelo obetavni začetki so do sredine dvajsetega stoletja uveljavili zdravljenje otroških tumorjev z obsevanjem. Ker so bili začetki uspešni, je bil edini cilj pozdraviti bolezen. Zanimiv je zgodovinski razvoj zdravljenja Hodgkinove bolezni (HB), ki se je začel v šestdesetih letih prejšnjega stoletja. Otroci in mladi odrasli so bili pozdravljeni z obsevanjem velikih polj in doz, vendar je tako obsevanje zajelo zdrave organe, ki so bili nepovratno poškodovani (2).

Hkrati z razvojem obsevalnih tehnik, se je razvijala tudi uporaba kemoterapevtikov, ki je nastopila v sedemdesetih letih dvajsetega stoletja. Z boljšimi diagnostičnimi preiskavami in terapevtskimi pristopi, so se začela obsevana polja in doze zmanjševati. Ta napor poteka še danes z vključevanjem otrok v mednarodne raziskave, kjer je bistveno zmanjšati pozne vplive zdravljenja in hkrati uspešno pozdraviti bolezen.

Nazoren je tudi primer zdravljenja akutne limfoblastne levkemije (ALL) v otroštvu, kjer je bilo profilaktično obsevanje glave del protokola zdravljenja v sedemdesetih in osemdesetih letih dvajsetega stoletja. Zdravljenje teh otrok se je v zadnjih desetletjih spremenilo, saj ni potrebno obsevati vseh, temveč le visoko rizične in tudi te z nižjimi odmerki kot pred desetletji (3).

Zgodovinskih primerov zdravljenja različnih otroških tumorjev s popolno ozdravitvijo, vendar z različnimi poznimi posledicami je veliko. Vsem sodobnim kliničnim raziskavam, ki potekajo na področju pediatrične onkologije pa je skupno to, da ozdravitev ni več edini cilj, temveč so pomembne tudi pozne posledice in kvaliteta življenja otrok, kasneje odraslih, ki prebolijo raka.

SEKUNDARNI RAKI

Sekundarni raki lahko nastanejo nekaj let ali desetletij po zdravljenju primarnega tumorja. Najpogosteje nastanejo znotraj ali ob robu obsevanega področja. Pogosti so bazalnocelični karcinomi kože, rak dojke, sarkomi in prekancerozne spremembe kot so polipi črevesja (4). Analiza večje kohorte bolnic, ki so bile zdravljene zaradi Hodgkinove bolezni (HB) v otroštvu pokaže za vsaj 16 % večjo kumulativno incidenco raka dojk, kot je to v starostno primerljivi, neobsevani skupini. Kako na nastanek raka dojk po obsevanju vpliva obsevalna doza pa še ni znano, saj je čas opazovanja za bolnice obsevane z nizko dozo še prekratek (5).

Nizozemska raziskava v katero je bil vključen 101 bolnik zdravljen, zaradi HB, v mladosti, poroča o 13 % več napredovalih adenokarcinomov kolorektuma kot v primerljivi neobsevani populaciji. Svoje rezultate zaključujejo s potrebo po presejalni kolonoskopiji te ogrožene skupine (6).

Pri bolnikih, ki so bili obsevani glavo, zaradi otroških malignomov kot je akutna limfoblastna levkemija, meduloblastom ali gliom je bila latentna doba nastanka meningeomov povprečno 26 let (8–51 let). Srednja obsevalna doza je bila 34 Gy. Čeprav večina sekundarnih menigeomov predstavlja nizko maligne tumorje, je glede na dolgo latentno dobo, redno spremljanje potrebno, saj lahko nekateri tumorji maligno alterirajo (7).

POZNE POSLEDICE ORGANSKIH SISTEMOV

Posledice na posameznih organskih sistemih obsevanih v otroštvu so lahko obsežne, saj so pogosto kombinacija tako obsevalnega zdravljenja kot tudi kemoterapije. Pri posamezniku je tako težko ločiti med vplivi, npr. antraciklinov in obsevanja na srce. Pozne posledice so lahko prisotne na kateremkoli obsevanem organskem sistemu.

Srčnožilni sistem

Pri bolnikih, ki so bili obsevani medpljučje, največkrat zaradi HB, so lahko pozne posledice koronarna bolezen in s tem večja ogroženost za srčnožilne dogodke, kot je akutni koronarni sindrom. Ob okvarjenosti koronarnih arterij je lahko prisotna fibroza srčnih zaklopk in srčne mišice. Ker so bile v preteklosti obsevalne tehnike bolj enostavne, hkrati pa so imeli višje doze na srce (tudi do 45 Gy pri HB), imajo največ posledic bolniki obsevani v času dvodimenzionalnih obsevalnih tehnik. V sodobnem času trodimenzionalnih in konformnih obsevalnih tehnik se lažje izognemo srcu, hkrati pa se zavedamo pomena vsakega dodatnega greya na srce. Po podatkih iz literature naj bi vsak Gy povprečne doze na srce predstavljal 4 % višje tveganje za srčnožilno obolenje (8,9).

Pljuča

Pljuča so organ, ki je posebej občutljiv na obsevalne doze v odvisnosti od obsevanega volumna. Največkrat so pljuča prizadeta v obliki pljučne fibroze, kar se kaže z restriktivno motnjo ventilacije. Taki bolniki težje prenašajo izrazite fizične napore, podaljša se jim prebolevanje respiratornih infektov.

Okvara pljuč je še bolj izražena pri bolnikih, ki so prejeli za pljuča toksično kemoterapijo, kot je bleomicin, ki je prisoten v shemah zdravljenja HB. Poleg pogoste pljučne fibroze pa je pomembno omeniti tudi pojav pljučnega raka, posebej pri kadičih. Tudi pri obsevanju pljuč so bili doseženi pomembni tehnološki napredki, kot je tehnika obsevanja v zadržanem globokem vdihu. Predvsem pa so pomembne čim nižje doze na 5 % in 20 % obsevanega pljučnega volumna (10).

Kostnomišični sistem

Obsevanje rastihi zasnov pri otrocih pri katerih je potrebno, zaradi neuroblastoma, Wilmsovega tumorja, sarkomov, lahko privede do mutilantnih posledic. Posledice so lahko izražene kot kostna hipoplazija, kifoza, skolioza i nizka rast. Še posebej so te posledice izrazite pri tistih, ki so bili obsevani pod šestim letom starosti. Ko obsevamo otroke, je potrebna posebna pozornost pri obsevanju vretenc in rastihi con. Na končno višino otroka najbolj vpliva obsevanje dolgih kosti, kot sta stegnenica in golenica. Pri obsevanju vretenc in priležnih tkiv pa je potrebno paziti na simetrijo obsevanega polja, saj ravno asimetrija pri obsevanju lahko privede do hude skolioze. Retrospektivni podatki kažejo, da so za nastanek tovrstnih poznih posledic pomembne doze že med 13 in 20 Gy (11, 12).

Hipotalmično hipofizno adrenalna os

Otroci, ki so bili obsevani glavo imajo lahko kot posledico hipopituitarizem in pomanjkanje rastihi hormona. Pomanjkanje adrenokortikotropnega hormona (ACTH) lahko povzroča insuficienco nadledvičnice, elektrolitne motnje ter spolno nezorenje in neplodnost. Omenjene težave se lahko pojavijo po različnih obsevalnih doza (opisane doze okoli 30 Gy) in leta po obsevanju, zato je ključno dolgoročno endokrinološko sledenje (13).

Neplodnost

Neplodnost je pogost pojav pri bolnikih zdravljenih v otroštvu. Tako kot druge pozne posledice, je pomembna kombinacija kemoterapevtskega zdravljenja in obsevanja gonad ali hipotalamično- hipofizne osi. Znano pa je, da samo obsevanje z nizkimi dozami lahko privede do trajne neplodnosti. Tako lahko že majhen odmerek 2Gy na testis povzroči azoospermijo in obsevanje ovarija z 4 Gy lahko v 30 % mladih žensk povzroči neplodnost. V pediatrični onkologiji je pomembna skrb za ohranjanje plodnosti, kar pa je lahko velik izziv pri otrocih v predpubertetnem obdobju (14, 15).

PSIHOSOCIALNE POSLEDICE

Otroštvo in mladostništvo je čas človekovega telesnega in duševnega odraščanja. Takrat se ubadamo z izzivi šolanja in ustvarjanja medsebojnih vezi. Ko otrok zboli za rakom, se ti procesi upočasnijo in v nekaterih primerih celo ustavijo. Otroci izgubijo meseca in leta v izobraževalnem procesu, zaradi dolgotrajnega in intenzivnega zdravljenja. Nekateri si hitro opomorejo in nadaljujejo svojo življenjsko pot. Vključevanje v vsakodnevno rutino pa je posebej zahtevno za tiste otroke, ki so bili zdravljeni, zaradi možganskih tumorjev. Ti otroci imajo znatne težave s spominom, govorom in pozornostjo (16) as well as subsequent treatments (chemo- and/or radiation therapy. Večina otrok, ki se soočajo z rakom pa ima vsaj eno motnjo čustvovanja, kot je strah pred negotovostjo in lastno smrtjo. Če se tovrstne težave ne prepoznajo v otroštvu, se nadaljujejo v odrasli dobi (17).

SPREMLJANJE IN ODKRIVANJE POZNIH POSLEDIC

Pozne posledice onkološkega zdravljenja v otroštvu so stopile v ospredje, takoj ko ozdravitev določenih otroških tumorjev ni bila več glavni izziv. Odrasli, ki so bili pozdravljeni v otroštvu so začeli svoje življenje z bremenom zdravljenja. Ker so posledice tako telesne kot psihosocialne, je nastala potreba po sistematičnem odkrivanju in sledenju. Nastale so smernice za dolgotrajno sledenje odraslih, zdravljenih v mladosti in otroštvu (18, 19).

V večini svetovnih in evropskih držav sledenje ni osredotočeno v specializiranih centrih, čeprav si tega želijo tako preživeli raka v otroštvu kot njihovi svojci.

V Sloveniji znotraj Onkološkega Inštituta deluje Enota za ugotavljanje poznih posledic zdravljenja raka, ki že od leta 1993 sistematično spremlja odrasle zdravljenje, zaradi raka v otroštvu in mladosti. Znotraj te enote delujejo tri tedenske ambulante, ki v sodelovanju s Pediatrično kliniko povabijo k doživljenjskem spremljanju mlade odrasle. Na redne preglede hodi približno devetsto mladih, ki opravijo pregled in ustrezen nabor preiskav glede na obolelo področje.

Disfunkcijo ene ali več žlez z notranjim izločanjem smo ugotovili pri 175 (41 %) od 435 mladostnikov, subklinične okvare srca pri 211 (53 %) od 398 pregledanih bolnikov, subklinične spremembe v delovanju ledvic so bile najdene pri 124 (31 %) od 460 bolnikov, patološke spremembe na pljučih pri 87 (39 %) od 224 bolnikov, vsaj ena okvaro živčevja pri 38 (70 %) od 61

bolnikov, ki so se zdravili v otroštvu zaradi možganskega tumorja, psihološke motnje (psihoorganske spremembe, emocionalne motnje in/ali mentalni upad) pa pri 223 (70 %) od 319 bolnikov. Sekundarni rak je bil diagnosticiran pri 83 od 2032 bolnikov, ki so se zdravili zaradi raka v otroštvu v obdobju od leta 1959 do leta 2004 (20).

ZAKLJUČEK

Rak v otroštvu in mladosti pusti za seboj številne posledice. Njihovo sistematično odkrivanje in sledenje lahko prepreči prezgodnjo smrt ter izboljša kakovost življenja. Doživljenjska skrb za odrasle zdravljenе v otroštvu in mladosti je naloga in poslanstvo ter odgovornost celotne družbe, saj se s tem zavedamo, da je skrb za zdravje dolgotrajen proces in ne le nekaj mesečno zdravljenje.

LITERATURA

1. Agarwal A, Thaker NG, Tawk B, Allen PK, Grosshans DR, Herzog CE, et al. The evolution of radiation therapy for retinoblastoma: The MD Anderson Cancer Center Experience. *Int J Part Ther* 2015; 2 (4): 490–8.
2. Canellos GP, Rosenberg SA, Friedberg JW, Lister TA, Devita VT. Treatment of Hodgkin lymphoma: A 50-year perspective. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2014; 32 (3): 163–8.
3. Halberg FE, Kramer JH, Moore IM, Wara WM, Matthay KK, Ablin AR. Prophylactic cranial irradiation dose effects on late cognitive function in children treated for acute lymphoblastic leukemia. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 22 (1): 13–6.
4. Unal S, Cetin M, Gumruk F. Basal cell carcinoma after treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia and concise review of the literature. *Pediatr Dermatol* 2015; 32 (3): e82–85.
5. Schellong G, Riepenhausen M, Ehlert K, Brämswig J, Dörffel W, K. Schmutzler R, et al. Breast cancer in young women after treatment for Hodgkin's disease during childhood or adolescence. *Dtsch Arztebl Int* 2014; 111 (1–2): 3–9.
6. Rigter LS, Spaander MCW, Aleman BMP, Bisseling TM, Moons LM, Cats A, et al. High prevalence of advanced colorectal neoplasia and serrated polyposis syndrome in Hodgkin lymphoma survivors. *Cancer* 2019; 125 (6): 990–9.
7. Morgenstern PF, Shah K, Dunkel IJ, Reiner AS, Khakoo Y, Rosenblum MK, et al. Meningioma after radiotherapy for malignancy. *J Clin Neurosci* 2016; 30: 93–7.
8. Hahn E, Jiang H, Ng A, Bashir S, Ahmed S, Tsang R, et al. late cardiac toxicity after mediastinal radiation therapy for Hodgkin lymphoma: Contributions of coronary artery and whole heart dose-volume variables to risk prediction. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017; 98 (5): 1116–23.
9. Mège A, Ziouèche A, Pourel N, Chauvet B. Radiation-related heart toxicity. *Cancer Radiother J Soc Francaise Radiother Oncol* 2011; 15 (6–7): 495–503.

10. Aznar MC, Maraldo MV, Schut DA, Lundemann M, Brodin NP, Vogelius IR, et al. Minimizing late effects for patients with mediastinal Hodgkin lymphoma: deep inspiration breath-hold, IMRT, or both? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015; 92 (1): 169–74.
11. Gawade PL, Hudson MM, Kaste SC, Neglia JP, Wasilewski-Masker K, Constine LS, et al. A systematic review of selected musculoskeletal late effects in survivors of childhood cancer. *Curr Pediatr Rev* 2014; 10 (4): 249–62.
12. Dörr W, Kallfels S, Herrmann T. Late bone and soft tissue sequelae of childhood radiotherapy. Relevance of treatment age and radiation dose in 146 children treated between 1970 and 1997. *Strahlenther Onkol* 2013; 189 (7): 529–34.
13. Wei C, Crowne EC. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in childhood cancer survivors. *Endocr Relat Cancer* 2018; 25 (10): R479–96.
14. Ogilvy-Stuart AL, Shalet SM. Effect of radiation on the human reproductive system. *Environ Health Perspect* 1993; 101 (Suppl 2): 109–16.
15. Zaletel LZ, Bratanic N, Jereb B. Gonadal function in patients treated for Hodgkin's disease in childhood. *Radiol Oncol* 2010; 44 (3): 187–93.
16. Margelisch K, Studer M, Ritter BC, Steinlin M, Leibundgut K, Heinks T. Cognitive dysfunction in children with brain tumors at diagnosis. *Pediatr Blood Cancer* 2015; 62 (10): 1805–12.
17. Marcus J. *Psychosocial Issues in Pediatric Oncology.* Ochsner J 2012; 12 (3): 211–5.
18. Children's Oncology Group. 2019. Dosegljivo na: <http://www.survivorshipguidelines.org/survivorship.pdf>. 2019. Pridobljeno na spletni strani https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/survivorship.pdf
19. Onkološki inštitut Ljubljana - Sledenje poznih posledic zdravljenja raka v otroštvu in adolescence na Onkološkem inštitutu; 2019. Pridobljeno na spletni strani https://www.onko-i.si/dejavnosti/zdravstvena_dejavnost/skupne_zdravstvene_dejavnosti/enota_za_ugotavljanje_poznih_posledic_raka/sledenje_poznih_posledic_zdravljenja_raka_v_otrostvu_in_adolescence_na_onkoloskem_institutu/