

SPREMLJANJE POZNIH POSLEDIC PO ZDRAVLJENJU RAKA V OTROŠTVU, MLADOSTI IN MLADI ODRASLI DOBI

Urška Rugelj

Onkološki inštitut Ljubljana, Oddelek za zdravljenje malignih limfomov, Zaloška 2, 1000 Ljubljana

Povzetek

Ob izboljšanju preživetja bolnikov z rakom v otroštvu, mladosti in mladi odrasli dobi je spremljanje poznih posledic zdravljenja raka vedno bolj pomembno. V obravnavi bolnikov je v ospredju preventiva, zgodnje odkrivanje in ustrezna obravnava teh posledic za izboljšanje kakovosti življenja preživelih. Pozne posledice delimo na tri glavne sklope: somatske okvare, sekundarne tumorje ter psihološke in socialne težave. Somatske okvare vključujejo bolezni srca, endokrine posledice, okvare pljuč, ledvic, jeter in drugih organov. Najpogostejši sekundarni tumorji so rak dojke, rak ščitnice, rak debelega črevesja in danke, raki centralnega živčnega sistema ter kožni raki. Predstavljamo dejavnike tveganja za nastanek bolezni in priporočila za spremljanje oz. diagnostiko. Poleg somatskih posledic pa je pomembno spremljanje tudi psiholoških posledic ter bolnikovega funkcioniranja v vsakdanjem življenju.

Uvod

Z napredovanjem uspešnosti zdravljenja raka narašča število bolnikov, ki so po diagnozi raka ozdraveli. Poleg samega zdravljenja je pomembno tudi spremljanje poznih posledic, posebej tistih, ki so se zaradi raka zdravili v otroštvu, mladosti in mladi odrasli dobi (AYA), saj so bolj dovzetni za resne pozne posledice. Po podatkih slovenskega Registra raka je pri otrocih, ki so preboleli raka, 5-letno preživetje 86-%. Iz tuje literature pa lahko zasledimo, da je celotna kumulativna umrljivost otrok 30 let po diagnozi kar 18 %. V prvih letih po zdravljenju je najpogostejši vzrok tega primarna bolezen, nato pa so vedno bolj pogoste smrti zaradi sekundarnih rakov, srčno-žilnih bolezni in pljučnih bolezni. Pozne posledice delimo v tri večje skupine – somatske okvare, sekundarni tumorji in psihološke posledice. Preventiva, zgodnje odkrivanje in obravnava poznih posledic povečujejo kakovost življenja bolnikov po prebolelem raku. 75 % preživelih ima eno ali celo več poznih posledic zdravljenja. Cilj vodenja bolnikov je poleg spremljanja že prisotnih okvar in usmerjanja bolnikov k ustreznemu specialistu, predvsem zgodnje odkrivanje novih/poznih okvar v njihovi asimptomatski fazi. Na Onkološkem inštitutu Ljubljana že od leta 1986 deluje Ambulanta za sledenje

pozni posledici zdravljenja. Sprva so se v njej vodili bolniki, ki so zboleli do 16. leta starosti, nato so bili vključeni še vsi bolniki, ki so zboleli za katerimkoli rakom do 18. leta in bolniki z limfomom, ki so zboleli do 30. leta starosti. Spremljanje je predvideno doživljenjsko. Z namenom kakovostne oskrbe bolnikov so nastale panevropske smernice spremljanja bolnikov iz skupine AYA.

Somatske okvare

Srce in ožilje

Po onkološkem zdravljenju imajo bolniki povišano tveganje za kardiomiopatijo (po zdravljenju z antraciklini in/ali obsevanju v področju srca), koronarno bolezen, aritmije, bolezni perikarda, zaklopk in aterosklerozo (po obsevanju). Ob tem imajo nekateri bolniki dodatno povečano tveganje za dislipidemijo (obsevanje celega telesa (TBI), presaditev krvotvornih matičnih celic (PKMC)) in arterijsko hipertenzijo (nefrektomija, obsevanje ledvice, kemoterapija z ifosfamidom, derivati platine, nitrozoureo ali imunosupresivi).

Glede na vrsto zdravljenja so bolniki razvrščeni v skupine tveganja za okvare srca, čemur prilagajamo tudi pogostost preiskav. Opravljamo UZ srca, dopolnilno lahko tudi določanje proBNP, spremljanje samo z določanjem proBNP pa ni primerno. Po potrebi bolnike napotimo na pregled h kardiologu.

Visoko tveganje: kumulativni odmerek antraciklinov $\geq 250 \text{ mg/m}^2$ ali RT $\geq 35 \text{ Gy}$ na predel srca ali kumulativni odmerek antraciklinov $\geq 100\text{--}250 \text{ mg/m}^2$ v kombinaciji z RT $\geq 15 \text{ Gy}$: spremljanje z UZ srca vsake 2-3 leta

Srednje tveganje: kumulativni odmerek antraciklinov $\geq 100\text{--}250 \text{ mg/m}^2$ ali RT $\geq 15 \text{ Gy}$: spremljanje z UZ srca vsakih 5 let

Nizko tveganje: kumulativni odmerek antraciklinov $\leq 100 \text{ mg/m}^2$: redno spremljanje z UZ srca ni smiselno.

Endokrine posledice

Endokrine okvare po zdravljenju raka se pojavljajo pri 40-50 % bolnikov, ki so bili zdravljeni zaradi raka v otroštvu, mladosti ali mladi odrasli dobi.

Pri otrocih, ki so bili zdravljeni z obsevanjem v področju hipotalamusa in hipofize, s tumorjem centralnega živčevja ali operacijo v tem področju imajo veliko tveganje za okvaro omenjene osi. Nižje, vendar še vedno povečano tveganje imajo otroci, ki so prejeli obsevanje TBI ali bili zdravljeni zaradi hidrocefalusa. Spremljanje je potrebno vsaj 15 let po zdravljenju, in sicer po 1 letu, nato vsakih 6 mesecev v predpubertetnem in peripubertetnem obdobju in nato letno. Poleg kliničnega pregleda s poudarkom na primernem razvoju laboratorijsko testiramo nivo ščitničnih hormonov (TSH in prosti T4) ter jutranji kortizol, pri odraslih pa dodatno nivo IGF-I ter pri moških jutranji

testosteron in LH, pri ženskah pa estradiol, FSH in LH. Po potrebi bolnike napotimo k endokrinologu. Pri bolnikih vsaj na dve leti kontroliramo višino, težo in ITM.

Bolnice, ki so bile zdravljenje z alkilirajočimi agensi ali prokarbazinom, obsevanjem v področju jajčnikov ali glave, presaditvijo krvotvornih matičnih celic ali imele ovariektomijo, so bolj ogrožene za prezgodnjo insuficienco jajčnikov in zmanjšano plodnost. V pred- in peripubertetnem obdobju spremljamo rast in razvoj in ob zaostanku ali primarni amenoreji po 16. letu oz. težavah v menstrualnem ciklusu v postpubertetnem obdobju testiramo FSH in estradiol. Ob odstopanjih bolnico napotimo na nadaljnjo obravnavo, ob tem pa poudarimo pomen nadomestnega zdravljenja ob prezgodnji menopavzi zaradi tveganj, ki jih predstavlja pomanjkanje estrogena.

Pri bolnikih, ki so bili zdravljeni s kemoterapijo z alkilirajočimi agensi, presaditvijo krvotvornih matičnih celic ali obsevanjem področja testisov ali glave oz. imeli orhidektomijo, je povečano tveganje za gonadotoksičnost, motnje plodnosti in spolno disfunkcijo (tudi pri prisotnem hipogonadizmu). V pred- in peripubertetnem obdobju spremljamo rast in razvoj, v postpubertetnem pa laboratorijsko kontroliramo jutranji nivo testosterona, ob sumu na hipogonadizem pa tudi LH vsaj na 2 do 3 leta.

Bolezni ščitnice

Bolniki, ki so obsevali vrat/medpljučje, bili zdravljeni z radiojodom, MIBG ali alogeno presaditvijo krvotvornih matičnih celic so bolj ogroženi za moteno delovanje ščitnice. Priporoča se spremljanje ščitničnih hormonov 1-krat letno do 18. leta, nato vsake 2-3 leta. Bolniki, ki so obsevali predel ščitnice ali prejeli terapijo z MIBG, so bolj ogroženi za nastanek raka ščitnice. Spremljamo jih s kliničnim pregledom ob vsakem obisku oz. z UZ ščitnice vsakih 3 do 5 let, z začetkom 5 let po zdravljenju.

Okvara pljuč

Zdravljenje s kemoterapijo z karmustinom, lomustinom, busulfanom, bleomicinom, obsevanje predela pljuč, alogena presaditev prsnega koša ali operacija v predelu prsnega koša povečujejo tveganje za okvaro pljuč. Redno izvajanje preiskav ni indicirano, opravlja se jih le ob težavah. Opcijsko jih opravimo prvič ob pričetku spremljanja poznih posledic. Svetujemo cepljenje proti pnevmokoku in/ali gripi glede na lokalne smernice. Potrebno je spodbujanje k izogibanju kajenja oz. opustitvi le tega in zmanjšanju izpostavljenosti okoljskemu dimu.

Okvara ledvic

Bolniki, ki so prejeli zdravljenje z ifosfamidom, cisplatinom, karboplatinom, obsevanjem predela ledvic in urinarnega trakta ali imeli nefrektomijo ali presaditev krvotvornih matičnih celic, so ogroženi za okvaro ledvic. Bolnikom vsaj vsakih 5 let

opravimo laboratorijsko kontrolo krvi in urina (glomerulna funkcija, proteinurija, kreatinin, elektroliti v krvi, glukoza in fosfat v urinu). Svetujemo glede previdnosti pri uporabi nefrotoksičnega zdravljenja.

Pozna okvara jeter

V sklopu pozne okvare jeter lahko pride do jetrne fibroze, ciroze, okvare hepatocitov, hepatobiliarne okvare ali motene sintetske funkcije jeter. Dejavniki tveganja so obsevanje predela jeter, operacija jeter, kemoterapija z metotreksatom, merkaptopurinom, tiogvaninom, daktinomicinom, busulfanom, presaditev krvotvornih matičnih celic, zapleti zdravljenja kot so GVHD, sindrom obstrukcije sinusoidov ali kr. virusni hepatitis. Jetrne encime ter feritin (za ugotavljanje preobremenitve z železom) kontroliramo ob pričetku spremljanja v ambulantni poznih posledic.

Okvare drugih organov:

- kronična bolečina/nevropatska bolečina
- z rakom povezana utrujenost
- okvare kosti (osteonekroza, znižana kostna gostota, skolioza in kifoza)
- težave s sluhom
- težave z zobmi
- limfedem
- pogoste okužbe.

Sekundarni tumorji

Rak dojk

Za raka dojk so ogrožene bolnice, ki so prejele $RT \geq 10$ Gy na področje dojk oz. obsevanje zgornjega abdomna, kjer so bile v obsevalnem polju tudi dojke. Najbolj so ogrožene bolnice, ki so se z obsevanjem zdravile v času pubertete. S presejanjem pričnemo po 25. letu oz. 8 let po obsevanju. Enkrat letno morajo bolnice opraviti MR dojk in/ali mamografijo. Vsem bolnicam svetujemo tudi redno samopregledovanje dojk, ne glede na vrsto zdravljenja.

Rak ščitnice – glej zgoraj

Rak centralnega živčnega sistema

Bolniki, ki so bili izpostavljeni obsevanju glave, so bolj ogroženi za sekundarni rak področja centralnega živčnega sistema. V okviru spremljanja se ob vsakem obisku svetuje nevrološka ocena s poudarkom na simptomih na področju centralnega živčnega sistema. Za enkrat jasnih priporočil glede redne slikovne diagnostike ni.

Rak debelega črevesja in danke

Večjo ogroženost za nastanek raka debelega črevesja in danke imajo bolniki, ki so obsevali predel kolona in rektuma. Pri spremljanju priporočamo kolonoskopijo vsakih 5 let po 30. letu in 5 let po koncu zdravljenja. Alternativno lahko na tri leta bolnik opravi test blata na prikrito krvavitev.

Malignomi kože

Bolniki, ki so bili zdravljeni z obsevanjem, in tisti, ki so po presaditvi krvotvornih matičnih celic imeli GVHD kože, so bolj ogroženi za nastanek melanomskih in nemelanomskih kožnih rakov. Bolnikom svetujemo samopregledovanje kože vsaj vsakih 6 mesecev ter zdravniški pregled kože vsaj na dve leti. Ob sumljivih spremembah je treba bolnika napotiti k dermatologu.

Psihološke in socialne težave

- Težave z duševnim zdravjem (anksioznost, depresija, posttravmatska stresna motnja...)
- Nevrokognitivne težave
- Učne težave
- Težave z zaposlitvijo
- Socio-ekonomske težave

Zaključek

Zdravljenja raka otrok, mladostnikov in mladih odraslih je v zadnjih desetletjih izrazito napredovalo. Preživetje bolnikov je visoko, v času spremljanja pa je prisotna večja pozna celostna umrljivost glede na celotno populacijo. Spremljanje poznih posledic je pomemben del celostne oskrbe bolnikov z zgodnjo prepoznavo poznih posledic še v asimptomatski fazi in njihovo zgodnje zdravljenje. Sistematično spremljanje poznih posledic nam daje tudi informacije za nadaljnje raziskave in eventualno prilagoditev zdravljenj za zmanjševanje tako zgodnje toksičnosti kot tudi pozne. V ambulantni za pozne posledice bolnik potrebuje celotno obravnavo, za kar bi v ambulantni poleg zdravnikov in diplomirane medicinske sestre potrebovali glede na težave bolnikov še vsaj pomoč psihologov in socialnih delavcev za obravnavo psiho-socialnih težav.

Literatura

1. Armstrong GT, Liu Q, Yasui Y, Neglia JP, Leisenring W, Robison LL, Mertens AC. Late mortality among 5-year survivors of childhood cancer: a summary from the Childhood Cancer Survivor Study. *Journal of clinical oncology*. 2009 May 5;27(14):2328.
2. Erman N, Todorovski L, Jereb B. Late somatic sequelae after treatment of childhood cancer in Slovenia. *BMC Research Notes*. 2012 Dec;5:1-0.
3. <https://www.ighg.org/>
4. Otth M, Kasteler R, Mulder RL, Agrusa J, Armenian SH, Barnea D, et al. Recommendations for surveillance of pulmonary dysfunction among childhood, adolescent, and young adult cancer survivors: a report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. *EClinicalMedicine*. 2024 Mar 1;69.
5. Suh E, Stratton KL, Leisenring WM, Nathan PC, Ford JS, Freyer DR, et al. Late mortality and chronic health conditions in long-term survivors of early-adolescent and young adult cancers: a retrospective cohort analysis from the Childhood Cancer Survivor Study. *The Lancet Oncology*. 2020 Mar 1;21(3):421-35.
6. Van Iersel L, Mulder RL, Denzer C, Cohen LE, Spoudeas HA, Meacham LR, et al. Hypothalamic-pituitary and other endocrine surveillance among childhood cancer survivors. *Endocrine reviews*. 2022 Oct 1;43(5):794-823.
7. van Kalsbeek RJ, van der Pal HJ, Kremer LC, Bardi E, Brown MC, Effeney R, et al. European PanCareFollowUp Recommendations for surveillance of late effects of childhood, adolescent, and young adult cancer. *European journal of cancer*. 2021 Sep 1;154:316-28.
8. Zadavec-Zaletel L, Štrbac D, Kos G, Toplak M, Smrdel U, Skoblar Vidmar M, in drugi. Priporočila za sledenje poznih posledic po zdravljenju raka v otroštvu, adolescenci in mladi odrasli dobi [Internet]. Elektronska izd. Ljubljana: Onkološki inštitut; 2023. 1 spletni vir (1 datoteka PDF (37)). Dostopno na: <https://www.onko-i.si/priporocila>