

RANE I KASNE POSLJEDICE LIJEČENJA MALIGNE BOLESTI DJECE

RANKA FEMENIĆ*

Liječenje malignih bolesti djece je znatno poboljšano u posljednjih 30 godina. Modernom kemoterapijom s kombinacijom citostatika, kirurškim zahvatom i zračenjem ukupno preživljenje 5 godina nakon postavljanja dijagnoze za sve pedijatrijske malignome iznosi 70-75%. Procjenjuje se da su 0,1% osoba do 20 godina starosti preživjeli nakon liječenja malignog tumora dječje dobi. Rane komplikacije koje se javljaju tijekom i neposredno nakon provođenja terapije liječi pedijatar onkolog, a posljedice djelovanja terapije koja se javljaju godinama nakon završetka liječenja zahtijevaju pažnju zdravstvenih radnika raznih specijalnosti. Citotoksično djelovanje na tkiva u sazrijevanju postaje vidljivo rastom i razvojem godinama nakon provedene terapije. Ozljede organa u pojedinaca i rizik njihove pojave ovisi o tipu malignog tumora, dobi djeteta pri dijagnozi i nekim genetskim predispozicijama. Kasne posljedice mogu se odnositi na mozak, vid, sluh, rast i razvoj, srce, krvožilni sustav, pluća, bubrege, zube, psihološku i kognitivnu funkciju, emocionalne probleme i pojavu sekundarnih tumora. Saznanje o mogućim kasnim komplikacijama važno je za optimalnu zdravstvenu zaštitu djece koja su preživjela liječenje maligne bolesti, te modificiranje terapijskih protokola kako bi u budućnosti izbjegli postupke koji uzrokuju neprihvatljiv morbiditet i mortalitet. Potrebno je uvesti programe dugotrajnog praćenje bolesnika, trajnu izobrazbu liječnika primarne zdravstvene zaštite i specijalista, te oformiti sustav pomoću kojeg bi se bolesnici pratili cijelog života.

Deskriptori: PREŽIVJELI NAKON TERAPIJE MALIGNE BOLESTI U DJETINJSTVU, RANA TOKSIČNOST ANTITUMORSKE TERAPIJE, KASNE POSLJEDICE ANTITUMORSKE TERAPIJE, PRAĆENJE BOLESNIKA NAKON LIJEČENJA RAKA U DJETINJSTVU

Uvod

Prema podacima pedijatrijske onkologije procjenjuje se da će jedno od 600 djece, između rođenja i 15-te godine života oboljeti od malignog tumora. Moderno multimodalno liječenje koje se sastoji od kirurškog zahvata, zračenja i kemoterapije omogućilo je 5-godišnje preživljenje, neovisno o tipu tumora od prosječno 70-75%. Prema tim procjenama 1 od 1000 (0,1%) mladih odraslih u dobi do 20 godina, biti će oni koji su preživjeli liječenje malignoma u djetinjstvu s tendencijom povećanja tog broja o budućnosti.

*Klinika za pedijatriju
Zavod za hematologiju i onkologiju
Klinički bolnički centar Zagreb

Adresa za dopisivanje:
Mr. sc. Ranka Femenić
Klinika za pedijatriju
Zavod za hematologiju i onkologiju
Klinički bolnički centar Zagreb
10000 Zagreb, Kišpatićeva 12
E-mail: ranka.femenic-kes@zg.t-com.hr

Citotoksični efekt na tkiva u sazrijevanju postaje vidljiv rastom i razvojem godinama nakon završetka terapije. Ozljede organa različite su u pojedinim bolesnika, a rizik pojavljivanja ovisi o tipu tumora, dobi djeteta pri dijagnozi, i nekim genetskim predispozicijama. Povećanjem broja preživjelih nakon antitumorske terapije, javlja se potreba za praćenjem pobolijevanja i smrtnosti u ovoj populaciji i formiranjem multicentričnih studija koje će slijediti bolesnika kroz cijeli život, dati uvid u sva moguća nusdjelovanja, donijeti smjernice za budućnost u planiranju liječenja, kreiranju terapijskih protokola i savjetovanju pedijatrijskih bolesnika s malignim tumorima. Konačnim cilj je umanjivanje štetnih posljedica tijekom i nakon završetka terapije (1).

Rane posljedice liječenja malignih tumora dječje dobi

Rane ili toksične komplikacije javljaju se tijekom ili neposredno nakon završetka liječenja malignoma dječje dobi.

Njima se suočavaju pedijatrijski onkolozi. Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) predložila je tablice za stupnjevanje akutne i subakutne toksičnosti terapije od 0-4. Odnosi se na:

- opće stanje i aktivnost bolesnika;
- hematološke komplikacije (anemija, trombocitopenija, leukopenija, krvarenja, tromboembolije);
- gastrointestinalne komplikacije (mučnina, povraćanje, kolitis, konstipacija, poremećaj funkcije jetre, pankreatitis);
- bubrežne komplikacije (bubrežno zatajenje, proteinurija, hematurija);
- plućne komplikacije (insuficijencija, respiratorni distres sindrom, pleuralni izljev);
- srčane komplikacije (poremećaj ritma, smanjena funkcija miokarda, perikarditis, hipertenzija, hipotenzija);

- alergije (preosjetljivost na lijekove, krvne derivate);
- infektivne (vrućica izazvana bakterijama, virusima, gljivicama ili nepoznatim agensom);
- neurološke komplikacije (stanje, svijesti, edem mozga, konvulzije, ataksija, CVI, encefalopatija, ekstrapiramidalni poremećaji, kognitivni poremećaji psihoza, periferne neuropatije);
- endokrinološke (hiperglikemija, SIADH);
- kožne promjene;
- stupnjevanje boli.

U protokolima liječenja uglavnom se nalaze postupnici za liječenje ovih komplikacija. Rane komplikacije liječenja malignih tumora danas se uspješno prevladavaju primjenom kombinacija antimikrobnih lijekova, transfuzijskom potporom, faktorima poticanja granulocitopoeze, korekcijom metaboličkih parametara, primjenom organoprotektivnih lijekova, pri tome u 70-75% bolesnika nestaju maligne stanice i organizam se oporavlja, međutim sazrijevanjem i starenjem gubi kompenzatorne mehanizme i toksična djelovanja dolaze do izražaja. Po definiciji ako se jave 5 godina nakon terapije definiramo ih kao kasne posljedice liječenja malignog tumora, a odnose se na rast i razvoj, na oštećenja pojedinih organa i na javljanje sekundarnih tumora (Tablica 1 i Tablica 2) (2-5).

Kasne posljedice na rast i razvoj ovise o dobi bolesnika u vrijeme liječenja, vrsti malignog tumora i načinu liječenja. Najnepovoljnije na rast i razvoj ima zračenja središnjeg živčanog sustav (SŽS), jer utječe na manjak hormona rasta. Zračenje drugih endokrinih žlijezda (štitnjača, nadbubrežne žlijezde, gonade) uzrokuju slabije lučenje hormona remeteći funkcije tijela, kontrolu rasta, početak puberteta, fertilitet i uzrokuju razvoj pretilosti. U takvih bolesnika treba redovno pratiti krivulje rasta, sazrijevanje kostiju, tijek puberteta, praćenje fertiliteta, određivati razine hormona i po potrebi liječiti nadomjesnom hormonskom terapijom (5-8).

Kasne posljedice na središnji živčani sustav ovise o lokaciji tumora, vrsti kirurškog zahvata, polju i dozi zračenja i neurotoksičnom djelovanju kemoterapije. Zračenje uzrokuje propusnost kapilarnog sistema, poremeti protok krvi, pa tako može izazvati demijelinizaciju glianog tkiva, destrukciju bijele supstance, djelovati na diferencijaciju neurona, a što se kasnije može očitovati ishemijskim lezijama u području mozga. Kemoterapija visokim dozama i/ili intraventrikularna i intratekalna primjena citostatika u nekih bolesnika (naročito mladih od 5 godina u vrijeme liječenja) može izazvati leukoencefalopatiju koja se prezentira konvulzijama, fokalnim motornim ispadima, demencijom, ataksijom i kognitivnim poremećajima. Bolesnici imaju široki spektar elektroencefalografskih promjena. CT i MR mozga otkrivaju intracerebralne kalcifikacije, dilataciju ventrikula i subarahnoidalnih prostora i hipodenzitet bijele supstance. Kod bolesnika zračenih zbog tumora mozga (više doze) te nakon profilakse leukemije SŽS treba pratiti neuropsihološki razvoj (intelektualni razvoj, senzorne i motorne sposobnosti) i prema potrebama učiniti neurološku obradu (EEG, CT, MR) u intervalima od 1-3 godine. Zbog psiholoških problema, poremećaja kognitivnih funkcija, promjenama u ponašanju potreban je rad bolesnika i njegove obitelji s psiholozima. Obrazovne institucije treba upozoriti na poteškoće u učenju bolesnika koji su liječeni od malignog tumora (8-10).

Kasne posljedice na srce su kardiomiopatija, subklinička disfunkcija lijevog ventrikula, bolest valvula i aritmije. Krivac za srčana oštećenja su antraciklini (doxorubicin, daunorubicin, idarubicin, epirubicin i mitoxantron) koji su sastavni dio oko 60% protokola za liječenje malignih bolesti dječje dobi. Rizik zastoje srčane greške je od 0-16%, a subkliničke kardiomiopatije 0-57%. Oštećenja su u korelaciji s kumulativnom dozom lijeka. Dekompenzacija se može javiti 10-20 godina nakon završetka terapije. Rizik se povećava u trudnoći kod žena zbog 40% povećanja količine krvi u cirkulaciji, a kod muškaraca ga uzrokuje izometrička fizička aktivnost zbog želje za povećanjem mišićne mase. Ista oštećenja nastaju nakon zračenja vrata i

medijastinuma. Redovni kardiološki pregledi, EKG i UZV, MUGA (radioizotopna metoda mjerenja ejekcijske frakcije lijevog ventrikula) troponin T u serumu potrebi su u intervalima od najmanje tri godine. Posebno valja upozoriti opstetričare na pažljivu opservaciju žena u trudnoći i neposredno nakon poroda ako su u djetinjstvu liječene zračenjem i/ili antraciklinima (5, 11).

Kasne posljedice koje zahvaćaju pluća su fibroza, restriktivno-opstruktivna bolest pluća i kasna intersticijska pneumonija. Učestalost ovih komplikacija je veća što je dijete mlađe u trenutku postavljanja dijagnoze. Do ovih oštećenja dovodi zračenje grudnog koša, a stupanj ovisi o dozi i veličini pojedine frakcije zračenja. Istodobna primjena jednog ili kombinacije citostatika-ciklofosfamida, aktinomicina D, bleomicina, vinkristina, adramicina i zračenja izaziva intersticijski pneumonitis. Bleomicinom je prototip citostatika koji oštećuje pluća, doduše više u odraslih nego u djece. Također 30% bolesnika liječenih zbog tumora SŽS karmustinom u dozi od 100 mg/m² u 6-8 tjednim razmacima tijekom 2 godine razvije plućnu fibrozu. Visoke doze ciklofosfamida uzrokuju kasni pneumonitis i plućnu fibrozu i smanjenje anterposteriornog promjera grudnog koša. Plućna fibroza smanjuje volumen i kapacitet difuzije ugljičnog monoksida. Simptomi se manifestiraju kao osjećaj nedostataka zraka, posebno pri izraženijem fizičkom naporu, emfizem, recidivirajuće pneumonije, kronični kašalj i abnormalni razvoj grudnog koša. Bolesnike kojima je zračen grudni koš i/ili su primali neki od pulmotoksičnih citostatika potrebno je sustavno pratiti. U asimptomatskih bolesnika svakih 3-5 godina učiniti testove plućne funkcije i RTG snimku pluća, a kod pojave simptoma dispneje i ortopneje učiniti godišnje evaluacije i prema potrebi CT pluća. Značajno je prevenirati respiratorne infekcije i provoditi redovnu imunizaciju protiv influence. Posebna pažnja potrebna je pri općoj anesteziji. Za ublažavanje simptoma preporuča se kortikosteroidna terapija, bronhodilatatori, ekspektornasi, kisik i antibiotici kada su indicirani. Poticati treba zdrave životne navike naročito i nepušenje (5, 12, 13).

Tablica 1. Često upotrebljavani citostatici u liječenju malignih tumora dječje dobi (rane i kasne posljedice, dijagnostički testovi upute za intervencije)

CITOSTATIK	Rane nuspojave	Kasne nuspojave	Dijagnostika	Liječenje
Nitrosiurea (BCNU, CCNU)	Tromboflebitis (carmustin)	Bubrežna insuficijencija	Analiza urina. Urea i kreatinin 1x/godinu	Dijeta bez soli. Niskoproteinska dijeta. Transplantacija bubrega
	Odložena mijelosupresija	Plućna fibroza	RTG pluća. Testovi plućne funkcije 1x/god	Pulmolog. Steroidna th. Zaštita od infekcija, vakcina protiv gripe/god.
Cisplatin Karboplatin	Akutna bubrežna insuficijencija	Sensorineuralni gubitak sluha, sljepoća	Audiometrija BAER	Kontrola fertiliteta
	Hipo-kalijemija, magnezemija, kalcemija	Periferna neuropatija, hipomagnezija. Hipogonadizam	Neurolog n. provodljivost Mg++ u serumu	Izbjegavanje buke i ototoksičnih lijekova. Slušni aparat
	Teška mijelosupresija	Sekundarna leukemija	KKS/dif. 1x/god	Supstitucija Mg++
	Alergijske reakcije			
Vinka alkaloidi (VCR, VBL)	Parestezije, grčevi u mišićima, bol u vilici	Periferna neuropatija, paraliza	neurolog	
Cytosin - arabinosid	i. th meningitis, konvulzije, mijelitis iv. HD Crebralna ataksija	Leukoencefalopatija, mijelitis. Crebralna ataksija, encefalopatija	neurolog	
Methotrexat	Jetrena funkcija	Leukoencefalopatija. Fibroza pluća	Neurolog, psiholog, pulmolog	
Etoposid	Alergijske reakcije	Sekundarna AML/MDS	KKS-koštana srž	Transplantacija
Ciklofosamid	Mučnina i povraćanje. Alopecija	Pulmonalna fibroza. Konvulzije	RTG i spirometrija	steroidna terapija zaštita od infekcija. Cijepljenje protiv gripe
		hipogonadizam	Testosteron	
	Mijelosupresija	Fibroza mokraćnog mjehura	Estradiol FSH/LH	
	Hemoragični cistitis	Tm. mokraćnog mjehura	Urin	
L-asparaginaza	Srčana nekroza (visoke doze)	Sekundarna AML/MDS	KKS/dif 1x/god	
	SIADH sindrom			
	Metabol. encefalopatija. CVI (tromboza/krvarenje)	Posljedice CVI	Neurolog, MR, CT	
	Antraciklini			
Doxorubicin	Alergija	Intolerancija fizičke aktivnosti	EKG (<QTinv. AVblok	Kardiolog
Daunorubicin	Alopecija	Dispneja	ECHO	digoksin
Idarubicin	Mučnina i povraćanje	Periferni edemi	Ejekcijska frakcija	diuretici
Mitoxantron	aritmija	Plućni šumovi	MUGA	Kaptopril
		Hepatomegalija		Transplantacija srca
		Aritmija	Holter	
Bleomycin	Pneumonitis	Plućna fibroza	Pulmolog	Bronhodilatatori
			RTG i spirometrija	Steroidi, Ekspektornasi, kisik

Tablica 2.
Kasne posljedice zračenja u liječenju malignih tumora dječje dobi

Područje zračenja	Kasne posljedice	Područje zračenja	Kasne posljedice
Kranium	<i>SŽS</i>	Abdomen i zdjelica	<i>Gastrointestinalni trakt</i>
	Neurokognitivni poremećaji		Opstrukcija crijeva
	Panhipopituitarizam		Karcinom
	Konvulzije		<i>Slezena</i>
	Moždani udar		Atrofija
	Tumor mozga		Asplenija
	<i>Rast i razvoj</i>		<i>Bubreg</i>
	Adipozitet		Nefropatija
	Niski rast		Karcinom
	<i>Zubi i desni</i>		<i>Mokraćni mjehur</i>
Grudni koš	Poremećaj denticije	Bilo koja regija	Cistitis
	Karijes		Fibroza
	Abnormalnost korijena		Disfunkcionalno pražnjenje
	Peridontalne bolesti		Karcinom
	<i>Oči</i>		<i>Gonade</i>
	Katarakta		Smanjena ovarijalna funkcija
	Keratokonjunktivitis		Smanjena Testikularna funkcija
	<i>Štitnjača</i>		Karcinom
	Hipotiroidizam		<i>Mišići</i>
	Hipoertiroidizam karcinom		Atrofija
Grudni koš	<i>Srce</i>	Bilo koja regija	Sarkom
	Koronarna bolest		<i>Kosti</i>
	Valvularna bolest		Osteoporoza
	Perikarditis		Osteonekroza
	Aritmije		Avaskularna nekroza
	<i>Pluća</i>		Deformacija kralježnice
	Fibroza		Skolioza
	Restriktivno-opstruktivna bolest		Sarkom
	Intersticijski pneumonitis		<i>Koža</i>
	Karcinom		Melanom
<i>Skelet</i>	Bazaliom		
Abnormalni razvoj grudnog koša			
<i>Dojke</i>			

Kasne posljedice na gastrointestinalni trakt i jetru najčešće nastaju zbog zračenja probavne cijevi počevši od jednjaka pa do rectuma. Javljuju se ulkusi, fibroza crijeva, enteritis, adhezije, strikture i ponekad opstrukcije i malapsorpcijski sindrom, a pri tom su tanko crijevo i želudac osjetljiviji od kolona i rektuma. Simptomi se javljaju najčešće unutar 5 godina od liječenja ali i 20 godina nakon završetka terapije, a očituju se intermitentnim bolovima, povraćanjem, proljevima i konstipacijom, rektalnim krvarenjima i gubitkom tjelesne težine. U dijelu bolesnika s Wilmsovim tumorom i neuroblastomom liječenih su u ranoj životnoj dobi iradijacija također izaziva kroničnu fibrozu jetre. Razvo-

ju komplikacije pogoduje istovremena primjena Aktinomicina D. Bolest jetre može uzrokovati i terapija metotreksatom i 6-merkaptopurinim naročito kada se primjenjuje duže od 2 godine. Transfuzije krvi bile su značajna opasnost za razvoj hepatitisa B i C naročito prije obveznog testiranja krvi na viruse hepatitisa B i C. Preopterećenje željezom može izazvati poremećaj funkcije jetre. Za praćenja ovih bolesnika važno je u intervalima od 3-5 godina kontrolirati bilirubin, transaminaze, UZV abdominalnih organa, stolicu na okultno krvarenje, serologiju na viruse hepatitisa B i C, i savjetovati ih o opasnosti konzumacije alkohola u odrasloj dobi (4, 5, 14, 15).

Kasne posljedice na mišićno-skeletni sustav odnose se na funkcionalne i kozmetičke promjene, a nastaju nakon radioterapije solidnih tumora. Javlja se poremećaj rasta i hipoplazija kostiju. Skolioza i asimetrija postaju vidljivi u vrijeme pubertetskog ubrzanja rasta. Osteonekroza i avaskularna nekroza (AVN) kostiju i zglobova javljaju se nakon terapije visokim dozama kortikosteroida (posebno deksametazona) u reindukcijskoj fazi protokola u bolesnika s akutnom limfoblastnom leukemijom (ALL). Procjenjuje se da je rizik za razvoj ove komplikacije oko 9% u bolesnika s ALL. Incidencija za pojavu je 19% u djevojčica od 10-15 godina, odnosno 20% u mladića starih 15-10 godina. Bolesnici mlađi

od 10 godina imaju incidenciju manju od 0,9%. Promjene najčešće zahvaćaju kukove. Bolesnike je potrebno pratiti tijekom rasta i prema potrebi uključiti ortopedu u liječenje (5, 18).

Kasne posljedice na endokrine žlijezde nastaju zbog djelovanja terapije na područje hipotalamusa i hipofize, nadbubrežnih žlijezda, na gonade i štitnjaču. Oštećenja osi hipotalamus-hipofiza zračenjem i/ili kemoterapijom ometa rast i razvoj. Oštećenje štitnjače nastaje nakon zračenja vrata u bolesnika s Hodgkinovim limfomom ili spinalnog područja u oboljelih od tumora mozga. Najčešće se radi o hipotiroidizmu uz kompenzacijsko povišenje razine tireotropnog hormona (TSH) uz normalne, granične ili snižene vrijednosti fT4/T4. Oštećenje štitnjače usprkos profilaktičkoj primjeni joda javlja se u djece koja zbog relapsa neuroblastoma primaju terapijske doze J₁₃₁-mataiodobenzilguanidin (J₁₃₁MIBG). Mali broj bolesnika ima hiperfunkciju tiroideje. U bolesnika treba učiniti fizikalni pregled i UZV te odrediti razine TSH, FT4/ i T4 svake godina nakon završetka liječenja, konzultirati endokrinologa oko uvođenja nadomjesne terapije, čak i kod onih koji kompenziraju hipotireozu jer se smatra da stalna stimulacija štitnjače s TSH može pogodovati razvoju sekundarnog tumora (5).

Gonade oštećuje radioterapija ukoliko su zahvaćene poljem zračenja, kemoterapija napose alkilirajućim agensima (nitrogen mustard, prokarbazin, ciklofosfamid) i operacije u području zdjelice i pri ekstirpaciji limfnih čvorova u retroperitoneumu. Posljedice se razlikuju kod žena i muškaraca, oštećenja ovise o starosti u vrijeme terapije (prepubert, pubertet, spolna zrelost) U dječaka liječenih u prepubertetu spolno sazrijevanje kasni jer je zbog oštećenih Leydigovih stanica smanjena produkcija testosterona, bez obzira na povišen nivo luteinizirajućeg hormona. Oštećenje Sertolijevih stanica nastaje i kod nižih doza kemoterapije i u postpubertetu dovodi do smanjenja spermatogeneze. no moguć je oporavak i nakon više od tri godine. U djevojčica kemoterapija ima manji udio u oštećenju ovarija ali zračenje abdomena u okviru terapije Hodgkinovog limfoma ili Wilmsovog tumora ako se u polju zračenja

bila oba ovarija nosi 50% vjerojatnost za poremećaj funkcije, utječe na nastanak trudnoće i preuranjenu menopauzu. Potrebno je pratiti rast razvoj po Taneru, i kada je klinički indicirano koncentracije FSH, LH, testosterona, estradiola. Zbog preuranjene menopauze upozoriti na planiranje obitelji i rizik za osteoporozu i srčane tegobe u ranijoj životnoj dobi.

Terapija zloćudnih tumora zračenjem i primjenom ciklofosfamida i fosfamida može oštetiti tubularnu i glomerularnu funkciju bubrega kao i oštećenje mokraćnog mjehura, izazivajući hemoragični cistitis i fibrozu stjenke. Bolesnicima su potrebni redovni uz fizikalni pregled, UZV, mjerenje krvnog tlaka, biokemijska i citološka analiza urina, ionogram (posebno koncentracija MgU, ureju, kreatin i u slučaju patoloških nalaza daljnja nefrološka i/ili urološka obrada.

Kirurška enukleacija, keratokonjunktivitis i katarakta (uzrokovane zračenjem i kortikosteroidima) su kasne komplikacije na očima. Potreban okulistički pregled svake godine. Za kasne posljedice na slušni aparat najčešće je odgovoran cisplatin i karboplatin. Ovisno u kumulativnoj dozi dovod do gubitka sluha prvenstveno za visoke frekvencije jer suprimira stvaranje endogenog antioksidansa koji štiti unutarnje uho. Potrebno je ispitivanje sluha 1× godišnje te praćenje razvoja govora i školskih sposobnosti.

Citotoksična terapija kompromitira funkciju imunološkog sistema i dovodi do aplazije i hipoplazije koštane srži. Bolesnici koji su u okviru liječenja Hodgkinovog limfoma (HL) splenektomirani imaju smanjenu humoralnu imunost, snižene vrijednosti IgM i IgA što ih čini osjetljivim na infekcije inkapsuliranim bakterijama. Iste posljedice ima atrofija slezena nastala nakon zračenja. Poremećaj stanične imunosti javlja se nakon totalne nodalne iradijacije kod HL i primjene režima s visokim dozama citostatika naročito ciklofosfamida u dozi višoj od 3, 5g/m². Opada broj perifernih T stanica, apsolutni broj limfocita, dolazi do inverzije omjera CD4/CD8 i smanjuje se odgovor na mitogene in vitro. Oporavak slijedi obično nakon 6 mjeseci ali može postojati i nakon više godina. Zračenje

oštećuje i druge stanične linije, dovodi hipoplazije i aplazije koštane srži. U praćenju tražiti znakove infekcije, anemije i hemoraške dijateze, preporučiti profilaksu antibioticima i cijepljenje protiv inkapsuliranih bakterija (5).

Antitumorska terapija naročito zračenje područja glave u dozi većoj od 2,5 Gy u dobi od 2-5 godina ima štetno djelovanje na zube i desni jer dovodi do defektne denticije, povećana sklonost stvaranju karijesa, abnormalnostima korijena i peridontalnim bolestima (5).

Najozbiljnija kasna posljedica i ona koja nosi najveći mortalitet kod liječenih od malignih bolesti u pedijatrijskoj dobi je pojava sekundarnih malignih neoplazmi (SMN). Incidencija je 16× veća nego u općoj populaciji. U zoni zračenja kože prosječno 31 godinu nakon liječenja zabilježena je pojava melanoma te se savjetuje zaštita os UV zračenja i dermatološka kontrola. Rak dojke čest je nakon zračenja grudnog koša zbog HL ovisno o dozi i dobi od 10-20 godina u vrijeme terapije. Noviji protokoli preporučuju smanjenje doze na 2,5 Gy kako bi se umanjio rizik koji je u ranijim protokolima iznosio čak do 50%. Vrijeme pojave raka dojke je oko 15 godina nakon završetka liječenja. Bolesnicama se preporuča samopregled 1× mjesečno, mamografija i UZV 1× godišnje 5-8 godina nakon radioterapije, odnosno nakon navršene 25 godine života. U suspektih nalaza preporuča se MR kao najosjetljivija metoda. Karcinom štitnjače javlja se u 10% bolesnika kojima je zračena glava i vrat i grudni koš, javlja se u oko 10% zračenih bolesnika prosječno 16 godina nakon radioterapije. Ovisi o primljenoj dozi zračenja i liječenju u dobi manjoj od 10 godina. Čvorovi se otkrivaju najčešće na UZV ali i zbog simptomatologije. Većinom je riječ o papilarnom karcinomu koji ima mali mortalitet, Preporučuju se pregledi i UZV te određivanje TSH, fT4 i T4 jednom godišnje, citološka punkcija svakog čvora većeg od 10 mm. Adenokarcinom kolona i hepatocelularni karcinom opasnost su za bolesnike koji su zračeni danas opsolentnim dozama u terapiji Wilmsovog tumora. SMN. Gliomi su komplikacija je nakon profilaktičkog zračenja SŽS dozama od 24 Gy u bolesnika s ALL pogotovo u dobi manjoj od

5 godina. Terapijom uzrokovana akutna mijeloična leukemija /mijelodisplastični sindrom (t-AML/MDS) najčešće se povezuje s alkilirajućim agensima i inhibitorima topoizomeraze 2 (etoposid). Više doze etopozida i manja dob rizik su za javljanje t-AML/MDS s M4 i M5 morfologijom. Rizik je od 0,5-18,4% a period latencije 1-3 godine. Obično postoji rearanžman MLL gena. Alkilirajući agensi također predstavljaju rizik za tAML/MDS od 0,8-2,8% s medijanom perioda latencije od 4-6 godina. Obično dolazi do gubitka ili delecije kromosoma 5 ili 7 (20-23).

Bolesnici nakon završetka liječenja malignog tumora u djetinjstvu imaju brojne psihološko-socijalne sekvele, pa tako i strah od povratka primarne bolesti i raka općenito. te im je potrebna psihološka potpora tijekom cijelog života.

Zaključak

S rastom i razvojem djece liječene od malignih bolesti mora rasti i razvijati se područje pedijatrijske i adultne onkologije. Naš posao nije gotov trenutkom nestanka zloćudnih stanica. Praćenje kasnih oštećenja potrebno je kako bi se modificirali terapijski protokoli koji bi uz jednaku efikasnost smanjili njihovo nastajanje. Početna, akutna faza liječenja rezultirala je zavidnim uspjehom, i sve je više bolesnika liječenih od maligne bolesti u djetinjstvu za koje je potrebno skrbiti do kraja njihova života. Stalnim praćenjem velikog broja bolesnika sakupljaju se informacije da bi se sagledao čitav spektar oštećenja uzrokovanih multimodalnom terapijom tumora.

Bolesnike treba usmjeriti prema zdravim životnim navikama (apstinencija od alkohola, nepušenje, oprez pri izlaganju suncu, zdrava prehrana itd.), educirati ih o važnosti periodičkih pregleda, tehnikama samopregleda uključiti ih u programe za rano otkrivanje raka (UZV dojki, mamografije testis, koža, stolica na okultno krvarenja itd.)

Liječnike posebno one u primarnoj zdravstvenoj zaštiti ali i sve specijaliste adultne medicine kontinuirano upoznavati s problematikom mogućih oštećenja izazvanih citotoksičnom terapijom u

dječje dobi mnogo godina nakon završetka liječenja. Problem se mora definirati i u okvirima prava u sistemu zdravstvenog osiguranja, socijalnih i obrazovnih institucija.

Zadaća onkologa je da osmisle postupnike za evaluaciju i praćenje asimptomatskih bolesnika u određenim vremenskim intervalima (jedne do tri godine) kako bi se uz preglede i laboratorijsku dijagnostiku, pravovremeno otkrio zdravstveni problem, započelo liječenje i na taj način poboljšala kvaliteta života pacijenata s kronično oštećenim organima i rano otkrili sekundari tumori.

Autor izjavljuje da nije bio u sukobu interesa.
Author declare no conflict of interest.

LITERATURA

- Hamish W, Wallace B, Blacklay A et al. Developing strategies for long term follow up survivors of childhood cancer. *BMJ*. 2001; 323: 271-5.
- Balis FM, Hohenberg JS, Blaney SM. Principles of chemotherapy. In: Pizzo PA, Poplack DG. Principles and practice of pediatric oncology. 4th ed. Philadelphia, Lioincott Williams & Wilkins; 2002; 237.
- Tarbell NJ, Kooy HM. General principles of radiation therapy. In: Pizzo PA, Poplack DG. Principles and practice of pediatric oncology. 4th ed. Philadelphia, Lioincott Williams & Wilkins; 2002; 369.
- Dickerman D. The late effects of childhood cancer therapy. *Pediatrics*. 2007; 119: 554-68.
- Dreyer ZE, Blatt J, Blayer A. Late effects of childhood cancer and its treatment. In: Pizzo PA, Poplack DG. Principles and practice of pediatric oncology. 4th ed. Philadelphia, Lioincott Williams & Wilkins; 2002; 1431.
- Schwartz CL. Long-term survivors of childhood cancer. *The oncologist*. 1999; 4: 45-54.
- Meadows AT, Hobbie WC. The medical consequence of cure. *Cancer*. 1986; 58: 524-8.
- Rose SR, Schreiber RE, Kearkey NS et al. Hypothalamic dysfunction after chemotherapy. *J Pediatric endocrinol metab*. 2004; 17: 55-66.
- Ochs J, Mulher RK, Faircough D et al. Comparison of neuropsychological function and clinical indicators of neurotoxicity in long term survivors of childhood leukemia given cranial radiation or parenteral methotrexate: a prospective study. *J Clin Oncol*. 1999; 9: 145-51.
- Bowers DC, Mulne AF, Reisch JS et al. Nonperioperative strokes in children with central nervous system tumors. *Cancer*. 2002; 94: 1094-101.
- Kremer LC, Caron HN. Antracyclin cardiotoxicity in children. *N Engl J Med*. 2004; 351: 120-1.
- Mertens AC, Yasui Y, Stoval M et al. Pulmonary complications in survivors of childhood and adolescent Cancer. A report from childhood cancer survivor study. *Cancer*. 2002; 95: 2431-40.
- Wiener DJ, Maity A, Carlson Ca et al. Pulmonary function abnormalities in children treated with low lung irradiation. *Pediatr Blood Cancer*. 2006; 46: 222-7.
- Donaldson SS, Jundt S, Ricourc et al. Radiation enteritis in children. A retrospective review, clinicopathologic correlation and dietary management. *Cancer*. 1975; 35: 1167-78.
- Bessho F, Kinumaki H, Yokota S et al. Liver function studies in children with acute lymphocytic leukemia after cessation of therapy. *Med Pediatr Oncol*. 1994; 23: 111-5.
- Flatcher BD. Effects of pediatric cancer therapy musculoskeletal system. *Pediatr Radiol*. 1997; 26: 623-36.
- Skalar C. Reproductive physiology and treatment related loss of sex hormone production. *Med Pediatr Oncol*. 1999; 33: 2-8.
- Arikosky R, Voutilainen R, Kroger H. Bone mineral density in long-term survivors of childhood cancer. *J Pediatr Hematol Oncol*. 1998; 20: 241-5.
- Bardi E, Olah AV, Bartyc K et al. Late effects on renal glomerular and tubular function in childhood cancer survivors. *Pediatr Blood Cancer*. 2004; 43: 668-73. Acharya S, Sarafoglou K, LaQuaglia M, et al. Thyroid neoplasia after therapeutic irradiation for malignancies during childhood and adolescence. *Cancer*; 2003; 97: 2397-403.
- Tucker MA, D'Angio GL, Boice JD Jr et al. Bone sarcomas linked to radiotherapy in children. *N Engl J Med*. 1987; 317: 88-593.
- Bhatia S, Robinson LL, Oberlin O et al. Breast cancer and other second neoplasms following childhood Hodgkin disease: a report from the late Effects Study Group. *N Engl J Med*. 1996; 334: 745-451.
- Smith Ma, Rubinstein L, Anderson JR et al. Secondary leukemia or myelodysplastic syndrome after treatment with epipodophyllotoxins. *J Clin Oncol*. 1999; 17: 569-77.
- Aziz NM, Oeffinger KC, Brooks S et al. Comprehensive long-term follow up programs for pediatric cancer survivors. *Cancer*. 2006; 107: 841-8.

Summary

EARLY AND LATE EFFECTS OF CANCER TREATMENT IN CHILDREN

R. Femenić

The treatment of childhood cancer has been increasingly successful over past 30 years. With modern multiagent chemotherapy in combination with surgery and radiotherapy the overall survival rate is for all pediatric malignancies 70-75%. It has been estimated that 0.1% individuals 20 years of age are survivors of childhood cancer. Side effects during therapeutic procedures are recognized by pediatric oncologist, but more problematic are the effects of therapy that are subclinical at completion of therapy but manifest years later. These are the true late effects of therapy. Cytotoxic effects on maturing tissue become apparent with development, and presents years after treatment. Organ injury vary in each individual child and the risk depends on the type of cancer, age of the child when treated and some genetic predispositions. Late treatment effects may be seen on brain, eyesight, hearing, growth and development, thyroid, muscle and bones, sexual function, reproduction, heart and vascular system, respiratory system, teeth's, psychosocial and cognitive functions, emotional issues and finally on development of second cancer. The answer of possible long term complications is important for optimizing health care for current survivors, for modifying treatment protocols to avoid therapies that are associated with unacceptable morbidity or mortality. To establish long-term follow up strategies, training programs of primary care physician as well as ongoing specialist follow up. To form database to enable permanent contact with cancer survivors for their life long.

Descriptors: CHILDREN CANCER SURVIVORS, TOXICITY OF CANCER THERAPY, LATE EFFECTS OF CANCER THERAPY, FOLLOW UP OF CANCER SURVIVORS

Primljeno/Received: 25. 3. 2013.

Prihvaćeno/Accepted: 5. 4. 2013.