

UČESTALOST KASNIH PLUĆNIH KOMPLIKACIJA POSILIJE LIJEČENJA MALIGNOG TUMORA U DJETINJSTVU U SLOVENIJI

LORNA ZADRAVEC ZALETEL¹, MARJETA TERČELJ², BERTA JEREB¹

U radu su analizirane plućne komplikacije nakon liječenja malignih tumora u djetinjstvu, s obzirom na provedenu terapiju prema podatcima Registra za maligne tumore dječje dobi za Sloveniju. Prikazane su dijagnostičke metode važne za otkrivanje i praćenje plućnih komplikacija.

Deskriptori: TUMORI – liječenje, komplikacije; REGISTRI – statistika i brojevi podaci; PROTUTUMORSKI LIJEKOVI – štetno djelovanje; RADIOTERAPIJA – štetno djelovanje; SLOVENIJA – epidemiologija

UVOD

Mnogobrojni publicirani radovi bave se kasnim posljedicama liječenja malignih tumora kod djece i mladih odraslih, te upućuju na potrebu doživotnog praćenja ovih bolesnika (1). Dok recidivantna bolest ostaje glavni uzrok za kasnu smrtnost u prvih 5 godina poslije završenog liječenja malignog tumora u djetinjstvu, s liječenjem povezane komplikacije, uključujući respiratorne bolesti, glavni su uzrok smrtnosti u razdoblju duljem od 5 godina nakon inicijalne dijagnoze malignih tumora (2). Poznat nam je štetni učinak zračenja (3) na plućima, posebice u obliku fibroze s posljedičnim kroničnim respiratornim zatajenjem (4, 5). I neki citostatski agensi kao ciklofosamid, doksorubicin, bleomicin, metotreksat, karmustin, busulfan, paklitaksel, cisplatin mogu uzrokovati kasna oštećenja pluća (2, 4, 6, 7, 8, 9, 10) u obliku restriktivne bolesti pluća i promjene u difuzijskom kapacitetu pluća.

U Sloveniji imamo Registar malignih tumora od 1950. godine sa zakonskom obvezom registracije svih bolesnika obo-

ljetih od malignih tumora. Svako dijete oboljelo od malignog tumora liječi se na odjelu za hematooonkologiju na Pediatričnoj klinici kliničkog centra u Ljubljani. Suradnja hemato-onkološkog odjela s Onkološkim Inštitutom je tradicionalna i zato se ti bolesnici nakon navršene 18. godine dalje prate na Onkološkom Inštitutu (1).

CILJ ISTRAŽIVANJA

U istraživanju smo imali sljedeće ciljeve: u populacijskoj studiji procijeniti učestalost i težinu kasnih plućnih posljedica liječenja malignih tumora u djetinjstvu, identificirati faktore rizika, procijeniti potrebu i metode za nastavak praćenje bivših pacijenata.

BOLESNICI I METODE

Od 1884-ero djece prijavljene u Registar malignih tumora od 1957.-2002. godine živo je još njih 1020-ero; 746-ero bivših bolesnika redovito pratimo u ambulanti za kasne posljedice komplikacija liječenja malignih tumora do 18. godine, odnosno najmanje 3 godine poslije završenog liječenja. Pretrage plućne funkcije obavili smo kod 255-ero pacijenata (139 ženskog i 116 muškog spola) bez selekcije, i to od 5-37 godina (u prosjeku 18) poslije postavljanja dijagnoze. Njihov

va dob u vrijeme postavljanja dijagnoze bila je od 0-16 (u prosjeku 9) godina, (49-ero ih je bilo mlađe od 3 godine), a u vrijeme ispitivanja od 18 do 49 (u prosjeku 27) godina. U razmatranju komplikacija liječenja uzeti su detaljniji podaci iz povjesti bolesti, radiogram prsnoga koša (PA i lateralno) te je ocijenjena funkcija pluća mjerenjem forsiranog vitalnog kapaciteta (FVC), forsiranog ekspiriraju u prvoj sekundi kao postotak forsiranog vitalnog kapaciteta (FEV₁), difuzijskog kapaciteta za ugljični monoksid (DC_{LO}) i Tiffeneau indeksa (FEV₁ / vitalni kapacitet). Ispitali smo uzastopno bolesnike za vrijeme njihovog redovitog kontrolnog pregleda. Uz klinički pregled i procjenu rezultata testiranja pulmolog je dao konačnu procjenu: normalna funkcija pluća, restriktivna bolest pluća, opstruktivna bolest pluća, miješana opstruktivna i restriktivna bolest pluća.

Od 255-ero testiranih bolesnika 176-ero (69%) bilo je nepušača, 44-ero (17.3%) pušača i 20-ero (7.8%) bivših pušača, bez podataka za 5-ero pacijenata.

Zračenje (RT) je primalo 206-ero bolesnika (1 pacijent s tumorom štitnjače imao je postoperativnu terapiju sa 131RaJ), od njih je 87-ero imalo RT pluća i/ili medijastinuma (73-je bolesnika > 20 Gy-a, 14-ero bolesnika < 20 Gy-a). Kemoterapiju u različitim kombinacijama primalo je 227-ero bolesnika.

¹ Onkološki inštitut Ljubljana

² Center za plućne bolesti in alergije, KC Ljubljana

Adresa za dopisivanje:

Dr. Lorna Zadravec Zaletel, Onkološki inštitut Ljubljana, 1000 Ljubljana, Slovenija

Tablica 1. Nalazi radiograma i funkcije pluća u ovisnosti o dijagnozi

Table 1. X ray findings and lung function depending on diagnosis

Dijagnoza Diagnosis	Svi All	Bolesnici s oba nalaza Patients with both findings				
		Svi bolesnici All patients	Bolesnici s normalnim nalazima Broj (postotak) Patients with normal findings Number (percentage)	Bolesnici s patološkim nalazom Patients with pathological findings		
				Oboje Both	Spiro- metrija Spiro- metry	Radiog- ram Radio- gram
Leukemija Leukaemia	60	50	42 (84)	0	4	4
Moždani tumori Brain TU	20	15	8 (53)	0	1	6
HD	67	62	30 (48)	9	11	12
NHL	31	29	17 (59)	3	6	3
WT	15	13	5 (39)	3	3	2
NBL	5	5	1 (20)	3		1
SMT	21	19	13 (68)	1	3	2
Koštani tumori Bone TU	14	12	7 (58)	2	1	2
Tumori jajnika, testisa TU ovaries, testis	11	10	8 (80)	1		
Ostali / Other*	11	10	6 (60)	2	1	1
	255	224	137 (61)	24	30	33

HB = Hodgkinova bolest, NHL = ne Hodgkinov limfom, WT = Wilmsov tumor, NBL = neuroblastom, SMT = mekano tkivni tumor

* retinoblastom (2), karcinomi (6), hepatoblastom (1) jedan medijastinalni i jedan koštani nemaligni TU (2).

HD = Hodgkin's disease, NHL = Non Hodgkin lymphoma, WT = Wilm's tumour, NBL = Nephroblastoma, SMT = soft tissue tumour

* retinoblastoma (2), carcinoma (6), Hepatoblastoma (1) one mediastinal and one bone non malignant TU (2).

Tablica 2. Funkcija pluća u ovisnosti o dijagnozi

Table 2. Lung function in relation to diagnosis

Dijagnoza Diagnosis	Spirometrija Spirometry				Ukupno Total
	Normalni nalazi Normal findings		Opstrukcija Obstruction	Restrikcija Restriction	
	no	%			
Leukemija Leukaemia	51	91.1	1	5	56
Moždani tumori Brain TU	10	58.8	1	6	17
HD	42	66.7	3	18	
NHL	23	79.3	0	6	29
WT	9	64.3	0	5	14
NBL	1	20.0	1	3	5
SMT	18	85.7	0	3	21
Koštani tumori Bone TU	8	66.7	0	4	12
Tumori jajnika, testisa TU ovaries, testis	9	90.0	0	1	10
Ostali Other	7	70.0	0	3	10
Ukupno Total	178	75.1	5	54	237

HB = Hodgkin's disease, NHL = Non Hodgkin's lymphoma, WT = Wilm's tumour, NBL = Nephroblastoma, SMT = soft tissue tumour

Statistika: S univarijantnom analizom testirali smo različite faktore rizika za oštećenje pluća: dob u vrijeme postav-

ljanja dijagnoze (0-3 i 4-16), spol, pušenje, indeks tjelesne mase, vrsta tumora, vrsta liječenja, mjesto zračenja (cijela prsa,

gornji i / ili donji dio pluća, druga mjesta), doza zračenja i trajanje praćenja.

Studija je bila završena u prosincu 2007. godine.

REZULTATI

Među 255-ero bolesnika kod kojih smo testirali oštećenje pluća, njih 224-ero imalo je oba testa (radiogram i testiranje funkcije pluća). Od tih 224-ero pacijenata normalne rezultate testiranja imalo je 137-ero (61%), barem jedan nalaz je bio patološki u 87-ero (39%) pacijenata, a njih 24-ero (11%) imalo je abnormalan nalaz u oba testa (tablica 1).

Tablica 1 pokazuje učestalost patološkog nalaza radiograma i funkcije pluća ovisno o dijagnozi maligne bolesti. Najviši postotak abnormalnih nalaza imali su pacijenti liječeni zbog Hodgkinove bolesti (HB) (52 %), NHL-a (41%), Wilmsovog tumora (8/13), neuroblastoma (NBL) (4/5) i koštanog tumora (5/12). Nije bilo statističke razlike u učestalosti patološkog nalaza između pušača i nepušača.

Višu učestalost abnormalnosti pronašli smo među 179-ero pacijenata, liječenih samo zračenjem ili u kombinaciji s operacijom i/ili kemoterapijom (40%), u usporedbi s onima koji nisu imali RT (33%).

Najvišu učestalost abnormalnosti imali su pacijenti koji su imali RT pluća.

Od 206-ero pacijenata koji su primali RT normalne nalaze imalo je njih 106-ero (60%), barem jedan patološki test imao je 51 pacijent, a od njih 178-ero s obavljena oba testa, kod 21-og (2%) su oba bila patološka. Nije bilo statistički značajne razlike u učestalosti patoloških nalaza između onih koji su bili liječeni u dobi mlađoj ili starijoj od 3 godine ($p=0,26$), ni između dviju skupina pacijenata koji su bili zračeni različitim dozama (iznad ili ispod 20 Gy-a) ($p=0,3$).

Na radiogramima 242-je bolesnika otkrili smo 79 abnormalnosti u njih 53-je (22%). Radiografske abnormalnosti (limfadenopatije, ožiljak pluća, zadebljanje pleure) najčešće su bile prisutne kod bolesnika liječenih zbog Hodgkinove bolesti (HB) (20/67) ili NHL-a (10/31) sa zračenjem medijastinuma i kod liječenih zbog tumora mozga (7/15) RT-om središnjeg živčanog sustava (SŽS). Skolioza je nađena kod 15-ero bolesnika s Wilmsovim tumorom, koji su bili liječeni i zračenjem trbuha (16/15, 15/16).

Dva su pacijenata umrla zbog sekundarnog tumora. Jedan je umro zbog mezotelioma, drugi od raka pluća, oboje poslije liječenja HB-a RT-om medijastinuma.

Testiranje funkcije pluća obavili smo kod 237-ero bolesnika. Abnormalne vrijednosti našli smo kod njih 59-ero (25%), 54-ero pacijenata imalo je znakove restrikcije, a njih 5-ero znakove opstrukcije (tablica 2).

Blago smanjenu funkciju imalo je 53-je bolesnika i umjerenu ili težu smanjenu funkciju njih 6-ero. Viši postotak patoloških testova funkcije pluća našli smo kod bolesnika liječenih zbog moždanih tumora, HB-a, koštanih tumora, WT-a i NBL-a. Kod ispitanih pacijenata nismo utvrdili ozbiljnijih kliničkih promjena. Većina bolesnika bila je bez simptoma, njih 12-ero imalo je blagu dispneju u naporu i 2-je ih je imalo blage znakove reverzibilne opstrukcije.

Od 59-ero pacijenata s patološkim nalazom testiranja funkcije pluća njih 8-ero (s blagom restrikcijom) nije imalo zračenje u terapiji malignog tumora; 3-je ih je imalo ožiljke pluća zbog kirurškog zahvata (jedan zbog tumora medijastinuma, dvoje zbog plućnih metastaza), preostalih 5-ero bolesnika primali su kemoterapiju s više citostatika (metotreksat, ciklofosamid, adriablastin, actinomycin, vinkristin i bleomicin). Zračenje prsa i parenhima pluća te medijastinuma dovelo je do restriktivnih promjena na plućima češće nego zračenje drugih mjesta ($P=0,000$).

RASPRAVA

U našoj studiji kasnih komplikacija na plućima poslije liječenja raka u djetinjstvu barem jedan od nalaza (testiranje funkcije pluća ili radiogram pluća) bio je patološki kod 39% bolesnika, ali kod ispitanih pacijenata nismo utvrdili ozbiljnijih kliničkih promjena. Većina bolesnika je bila bez simptoma, njih 12-ero imalo je blagu dispneju u naporu i 2-je ih je imalo blage znakove reverzibilne opstrukcije.

Ipak su dva bolesnika umrla zbog sekundarnog tumora (mezotelioma i karcinoma pluća) poslije liječenja HB-a zračenjem medijastinuma. Stoga preporučujemo radiogram pluća i/ili CT u praćenju ove skupine preživjelih bolesnika.

Na radiogramima ispitivanih pacijenata nismo našli teške fibrotične promjene, ali ne možemo isključiti napredovanje

ovih promjena s godinama. Zato je preporučljivo obaviti testiranje plućne funkcije kod pacijenata s fibrozom.

Od 225-ero pacijenata s testiranom plućnom funkcijom njih 54-ero imalo je promjene u smjeru restrikcije, a 5-ero ih je imalo znakove opstrukcije. Restriktivne promjene pluća našli smo uglavnom u pacijenata koji su imali RT pluća, prsnoga koša ili medijastinuma (uključujući RT SŽS-a). Autori drugih međunarodnih studija plućne funkcije u pacijenata liječenih zbog raka u djetinjstvu, iznose različite postotke oštećenja pluća, ovisno o vrsti liječenja, ali bolesnici su uglavnom imali restriktivni tip disfunkcije pluća (u 10% do 87% ispitanih) i vrlo rijetko opstruktivni tip, što je u skladu s našim rezultatima (6, 11, 12, 13). Naime, prevalencija opstrukcije u našoj skupini bolesnika je gotovo ista kao u slovenskom stanovništvu. U našoj studiji 9-ero pacijenata s restriktivnim promjenama na plućima nije imalo RT, nego samo kemoterapiju (s operacijom ili bez nje). Postoje izvješća o plućnim komplikacijama, uzrokovanim različitim citostatskim agensima, uglavnom kao restriktivne promjene (3, 5, 6, 7, 8, 9, 10).

U našem istraživanju najveći udio patoloških testova plućne funkcije je pronađen među bolesnicima liječenim od tumora mozga (posebno nakon RT-a SŽS-a), neuroblastoma, HD-a i Wilmsvog tumora. Bolesnici liječeni od leukemije imali su najniži udio disfunkcije pluća (manje od 10%). To je u skladu s ostalim izvješćima (8, 11, 12, 14).

Zanimljivo je da naša analiza nije pokazala razlike u omjeru disfunkcije pluća između pušača i nepušača. I nekoliko drugih autora izvijestio je da pušenje nema statistički značajan utjecaj na oštećenje pluća u preživjelih od raka u djetinjstvu (5, 8), ali neki autori poručuju da pušenje ima važan utjecaj na plućnu funkciju (15). Dakako, za naše preživjele od raka važno je da ne puše, jer je poznato da pušenje povećava rizik za emfizem, kronični bronhitis i rak pluća.

Naš nalaz odgovara većini drugih studija i u spoznaji da je nužno neprestano praćenje bolesnika poslije liječenja raka u djetinjstvu, kako bi se moglo procijeniti eventualnu progresiju posljedica na plućima

i rano otkriti sekundarne tumore pluća (16). Spirometrija je nužna za detekciju opstrukcije i astme.

LITERATURA

- Jereb B. Model for long-term follow-up of survivors of childhood cancer. *Med Pediatr Oncol* 2000; 34:256-8.
- Mertens AC. Cause of mortality in 5-year survivors of childhood cancer. *Pediatr Blood Cancer* 2007;48:723-6.
- Jakacki RI, Schramm CM, Donahue BR, Haas F, Allen JC. Restrictive lung disease following treatment for malignant brain tumors: a potential late effect of craniospinal irradiation. *J Clin Oncol* 1995; 13:1478-85.
- Dubray B, Henry-Amar M, Meerwaldt JH. Radiation-induced lung damage after thoracic irradiation for Hodgkin's disease: the role of fractionation. *Radiother Oncol* 1995;36:211-7.
- Mäkiperna A, Heino M, Laitinen LA, Siimes MA. Lung function following treatment of malignant tumors with surgery, radiotherapy, or cyclophosphamide in childhood. *Cancer* 1989;63:625-30.
- Hudson MM, Greenwald C, Thompson E, Williams J. Efficacy and toxicity of multiagent chemotherapy and low-dose involved-field radiotherapy in children and adolescents with Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1993;11:100-8.
- Dimopoulou I, Galani H, Dafni U, Samakovi A, Roussos C, Dimopoulos MA. A prospective study of pulmonary function in patients treated with paclitaxel and carboplatin. *Cancer* 2002;94:452-8.
- Nysom K, Holm K, Olsen JH, Hertz H, Hesse B. Pulmonary function after treatment for acute lymphoblastic leukemia in childhood. *Br J Cancer* 1998;78:21-7.
- Meadors M, Floyd J, Perry MC. Pulmonary toxicity of chemotherapy. *Semin Oncol* 2006;33:98-105.
- Mertens AC, Yasui Y, Liu Y. Pulmonary complications in survivors of childhood and adolescent cancer. A report from the childhood cancer survivor study. *Cancer* 2002;95:2431-41.
- Jenney ME, Faragher EB, Jones PH, Woodcock A. Lung function and exercise capacity in survivors of childhood leukaemia. *Med Pediatr Oncol* 1995;24:222-30.
- Shaw NJ, Tweeddale PM, Eden OB. Pulmonary function in childhood leukaemia survivors. *Med Pediatr Oncol* 1989;17:149-54.
- Bossi G, Cerveri I, Volpini E. Long-term pulmonary sequelae after treatment of childhood Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 1997;8(Suppl 1):S19-S24.
- Wieringa J, van Kralingen KW, Sont JK, Bresters D. Pulmonary function impairment in children following hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatr Blood Cancer* 2005;45:318-23.
- Salloum E, Tanoue LT, Wackers FJ. Assessment of cardiac and pulmonary function in adult patients with Hodgkin's disease treated with ABVD or MOP-P7ABVD plus adjuvant low-dose mediastinal irradiation. *Cancer Invest* 1999;17:171-80.
- Terčelj-Zorman M, Zadavec Zaletel L, Jereb B. Late pulmonary sequelae after treatment of childhood cancer. V: *SIOP Abstract Book* 2008. [S. 1.]: Wiley InterScience, 2008:208-9.

S u m m a r y

THE FREQUENCY OF LATE PULMONARY COMPLICATIONS
AFTER TREATMENT OF MALIGNANT TUMORS IN CHILDHOOD IN SLOVENIA

L. Zadavec Zaletel, M. Terčelj, B. Jereb

The paper analyzes pulmonary complications after treatment of malignant tumors in childhood due to therapy according to data from the Registry for childhood malignant tumors in Slovenia. Diagnostic methods for detection and monitoring of pulmonary complications are given.

Descriptors: NEOPLASMS – therapy, complications; REGISTRIES – statistics and numerical data; ANTINEOPLASTIC AGENTS – adverse effects; RADIOTHERAPY – adverse effects; SLOVENIA – epidemiology

Primljeno/Received: 9. 10. 2009.

Prihvaćeno/Accepted: 9. 11. 2009.