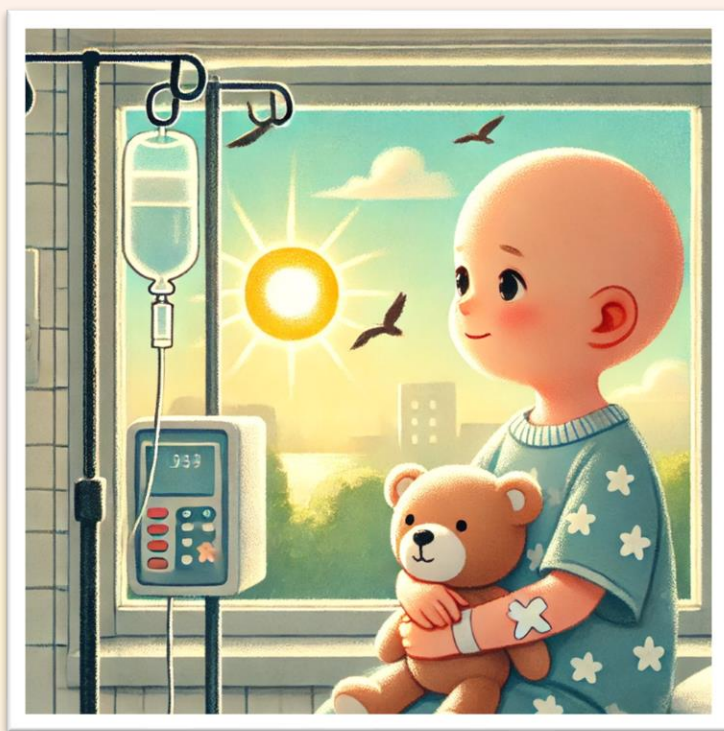


KASNE POSLJEDICE LIJEČENJA DJEČIJEG KANCERA

Prof. dr sc. prim. Jelena Roganović, dr med.



Ova brošura je urađena u sklopu projekta “ FOLLOW UP” koji je podržan kroz program Podržani=Osnaženi, koji realizuje Fond za aktivno građanstvo u partnerstvu sa Zakladom za razvoj lokalne zajednice „Slagalice“ iz Hrvatske. Program finansira Evropska unija, a kofinansira Ministarstvo javne uprave.

Sadržaj na ovom materijalu predstavlja isključivo odgovornost autora i udruženja i ni na koji način ne odražava stavove Evropske unije i Ministarstva javne uprave.

SADRŽAJ

Uvod	5
Kardiovaskularni sistem	8
Endokrini sistem	11
Reproduktivni sistem	17
Centralni nervni sistem.....	20
Psihosocijalni problemi.....	22
Sekundarni tumori	24
Ostale kasne posljedice	29
Literatura.....	32
O izdavaču	33

UVOD

Savremenom terapijom postiže se izlječenje kod više od 80% djece oboljele od malignih bolesti. Ipak, antitumorska terapija sprovedena u ranom djetinjstvu može dovesti do zdravstvenih problema koji se javljaju godinama, pa čak i decenijama nakon završenog liječenja – takozvanih kasnih posljedica. Kasne posljedice liječenja dječijeg kancera obuhvataju sve dugoročne ili hronične, fizičke i psihosocijalne negativne efekte koji se pojavljuju ili traju pet godina nakon postavljanja dijagnoze primarnog kancera.

Terapije koje mogu izazvati kasne posljedice uključuju hemioterapiju (primjenu citostatika), zračenje (radioterapiju), hirurške zahvate i transplantaciju hematopoetskih matičnih ćelija. Više od dvije trećine osoba koje su u djetinjstvu liječene od malignih bolesti ima najmanje jedan hronični zdravstveni problem, dok oko 30% ima ozbiljno narušeno zdravlje. U poređenju sa vršnjacima istog pola i uzrasta, preživjeli (tzv. survajveri) imaju osam puta veći rizik od teških hroničnih zdravstvenih problema, lošiji kvalitet života i raniju smrtnost. Najčešći uzroci smrtnosti su povratak primarnog kancera, sekundarni tumori, kao i oštećenja srca i pluća.

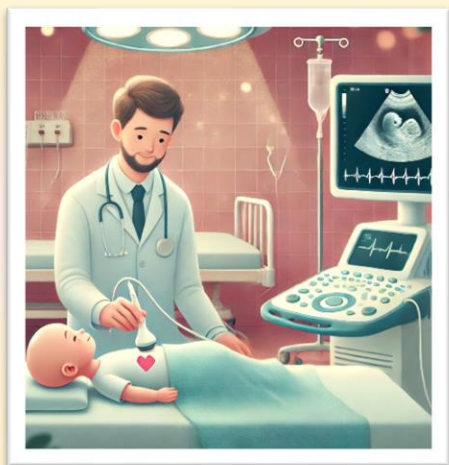


Faktori koji utiču na rizik od kasnih posljedica dijele se na tri grupe:

- faktori povezani sa kancerom,
- faktori povezani sa liječenjem,
- faktori povezani sa pacijentom.

Faktori povezani sa kancerom uključuju vrstu tumora i zahvaćenost organa. Faktori povezani sa liječenjem obuhvataju: vrstu, dozu i režim primjene hemioterapije, vrstu, dozu i polje zračenja, tip hirurškog zahvata, transplantaciju matičnih ćelija i komplikacije (uključujući bolest kalema protiv domaćina) i istovremenu primjenu različitih antitumorskih terapija. Faktori povezani sa pacijentom odnose se na pol, uzrast u vrijeme liječenja, genetske predispozicije, prisustvo drugih

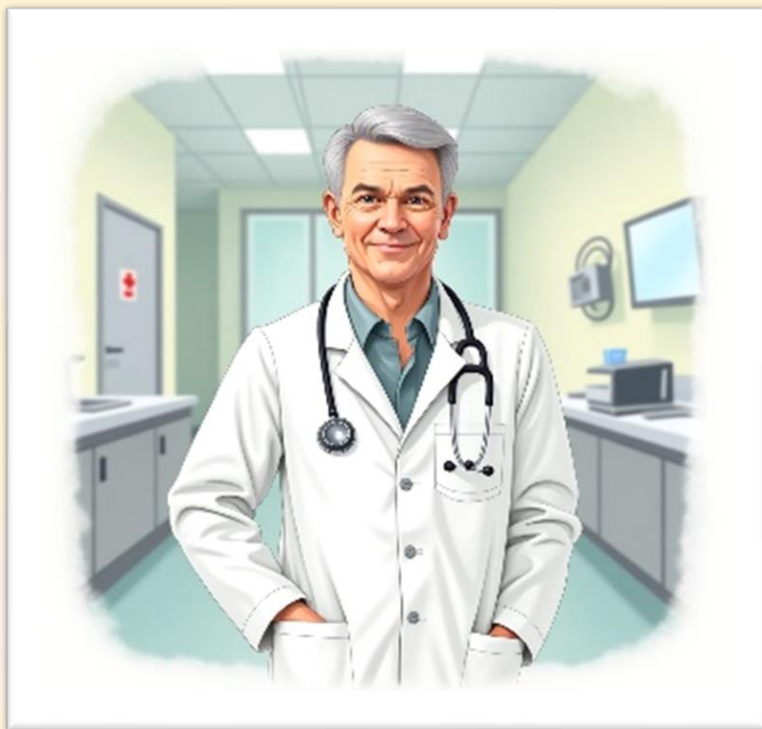
bolesti, proteklo vrijeme od dijagnoze i liječenja (rizik raste s vremenom), socioekonomski status i stil života.



Ljekari intenzivno proučavaju kasne posljedice liječenja dječijeg kancera i rade na unapređenju terapijskih pristupa kako bi se smanjile neželjene kasne posljedice. Mnogi survajveri nijesu svjesni ličnog rizika od kasnih posljedica, a često postoji i nedostatak informacija među

zdravstvenim radnicima, što dovodi do pogrešne ili zakašnjele dijagnoze i terapije. Zbog toga su edukacija i redovno dugoročno praćenje survajvera od izuzetnog značaja. Važno je da survajveri imaju sistematske preglede najmanje jednom godišnje. Te preglede treba da obavlja stručnjak sa znanjem i iskustvom u praćenju kasnih posljedica terapije. Dokazano je da dugoročno praćenje može poboljšati zdravlje i kvalitet života survajvera. Takođe, za očuvanje zdravlja važan je zdrav način života: održavanje zdrave tjelesne težine, uravnotežena i pravilna ishrana, redovna fizička aktivnost, dobar san i higijena, uz izbjegavanje štetnih navika poput pušenja, prekomjernog unosa alkohola, upotrebe droga i pretjeranog izlaganja suncu.

Kasne posljedice liječenja dječijeg kancera uključuju oštećenja organa i tjelesnih funkcija, poremećaje rasta i razvoja, smetnje u mentalnim funkcijama (neurokognitivni poremećaji), psihosocijalne probleme i sekundarne tumore. U nastavku su ukratko opisane najčešće kasne posljedice po organskim sistemima, mogući simptomi i preporuke za praćenje.



KARDIOVASKULARNI SISTEM

Neželjene kasne posljedice po srce i krvne sudove češće se javljaju nakon liječenja određenih tipova dječijih tumora (akutna limfoblastna i



mijeloidna leukemija, Hočkinov i Non-Hočkinov limfom, tumori mozga i kostiju). Rizik je povećan nakon zračenja predjela grudnog koša i primjene određenih citostatika (posebno antraciklina), a zavisi od veličine zračenog polja, ukupne doze i broja dnevnih frakcija, kao i od vrste, načina primjene, ukupne doze i kombinacije citostatika. Najveći rizik postoji nakon kombinovane hemioradioterapije. Dodatni faktori rizika su mlađi uzrast u

trenutku liječenja, duže vrijeme proteklo od liječenja, visok krvni pritisak i drugi poznati faktori rizika za bolesti srca (nasljedne srčane bolesti, gojaznost, pušenje, povišen holesterol, dijabetes), kao i smanjeni nivoi hormona štitne žlijezde, hormona rasta i/ili polnih hormona. Savremene terapije koje koriste protonsko zračenje, manje doze fotonskog zračenja, redukovane doze citostatika ili one sa manjim kardiotoksičnim efektima, kao i upotreba lijeka deksrazoksana (koji sprečava ili ublažava oštećenja srca), mogu smanjiti rizik od kardiovaskularnih posljedica kod preživjela.

Neželjene kasne posljedice mogu zahvatiti sve strukture srca i uključuju: nepravilne srčane otkucaje (aritmije), oslabljeni srčani mišić, upalu srčanog mišića (miokarditis) ili srčane maramice (perikarditis), oštećenja zalistaka, koronarnu bolest, zatajivanje srca i srčani udar, visok krvni pritisak, trombozu i moždani udar.



Mogući simptomi uključuju: otežano disanje (posebno u ležećem položaju), bolove u grudima ili ekstremitetima, oticanje nogu ili stomaka, usporene (bradikardija), ubrzane (tahikardija) ili nepravilne (aritmija) otkucaje srca, iznenadnu ukočenost ili slabost lica, ruke ili noge (posebno na jednoj strani tijela), iznenadnu zbunjenost ili otežan govor, iznenadne smetnje

vida, gubitak ravnoteže ili koordinacije, otežano hodanje, osjećaj vrtoglavice ili iznenadnu jaku glavobolju bez poznatog razloga.

Jedini način da se utvrdi da li su ovi simptomi povezani sa kasnim neželjenim posljedicama na srce i krvne sudove jeste posjeta ljekaru i obrada u kojoj se koriste sljedeći testovi i postupci:

- *Elektrokardiogram (EKG)*: Snimanje električne aktivnosti srca kojim se provjeravaju ritam i brzina (frekvencija) srca. Nekoliko malih jastučića (elektroda) postavlja se na grudi, ruke i noge, a aktivnost srca se bilježi na papirnoj traci;
- *Ehokardiogram*: Postupak u kojem se visokoenergetski zvučni talasi (ultrazvuk) odbijaju od srca i okolnih tkiva ili organa i stvaraju odjeke. Stvara se pokretna slika rada srca i srčanih zalistaka dok krv prolazi kroz srce;
- *Magnetna rezonanca (MR)*: Koristi magnet, radiotalase i računar za izradu serije detaljnih slika oblasti unutar tijela;

- *Kompjuterizovana tomografija (CT):* Koristi računar povezan sa rendgenskim aparatom za izradu veoma tankih slojeva i 3D prikaza. Boja (kontrast) se može ubrizgati u venu da bi se organi ili tkiva jasnije prikazali;
- *MR angiografija:* Koristi radiotalase i snažan magnet povezan sa računarom za detaljan prikaz krvnih sudova. Kontrast se može ubrizgati u venu kako bi krvni sudovi i protok krvi bili vidljiviji;
- *Laboratorijske pretrage krvi* koje uključuju mjerenje holesterola, triglicerida i profila masnoća (lipidogram).

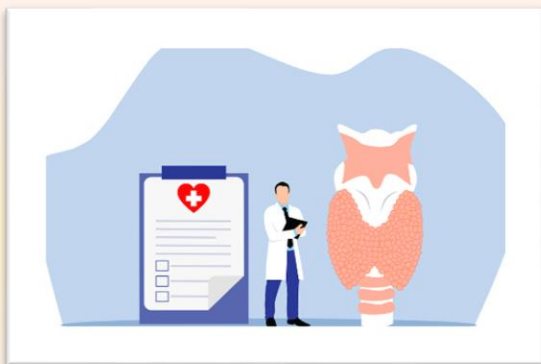
Uz redovne kontrole, zdrav stil života (primjerena tjelesna težina, zdrava ishrana, redovno vježbanje, nepušenje) smanjuje se rizik od kasnih kardiovaskularnih posljedica.



ENDOKRINI SISTEM (ŽLIJEZDE S UNUTRAŠNjim IZLUČIVANJEM)

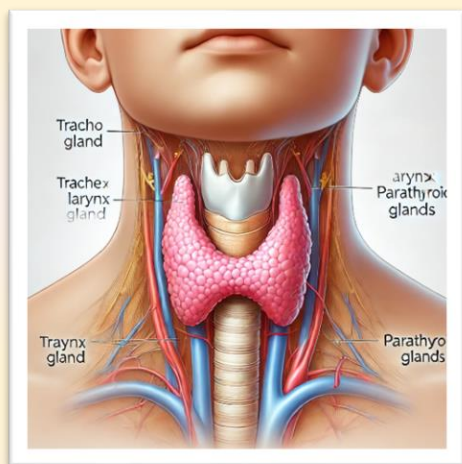
Štitna žlijezda

Kasne neželjene posljedice po štitnu žlijezdu češće su nakon liječenja određenih vrsta dječjih karcinoma (akutna limfoblastna leukemija, tumori mozga, Hočkinov limfom, neuroblastom). Rizik je veći nakon radioterapije u predjelu glave i vrata, terapije radioaktivnim jodom za neuroblastome (MIBG), hemioterapije (alkilirajući agensi, antraciklini, bleomicin) i hirurškog uklanjanja dijela ili cijele štitne žlijezde. Dodatni faktori rizika su ženski pol, mlađi uzrast u vrijeme liječenja, veća doza zračenja i duži vremenski period nakon terapije. Hipotireoza (manjak hormona štitne žlijezde) predstavlja najčešću kasnu posljedicu, posebno kod survajvera koji su liječeni zbog Hočkinovog limfoma. Najčešće se javlja dvije do pet godina nakon zračenja, ali se može pojaviti i nakon više od 25 godina. Rizik od hipertireoze (višak hormona štitne žlijezde) raste sa većim dozama zračenja. Veće doze zračenja i duži vremenski period nakon terapije povezani su sa povećanim rizikom od razvoja čvorića u štitnoj žlijezdi, koji mogu biti benigni ili maligni.



Simptomi zavise od toga da li u organizmu ima premalo ili previše hormona štitne žlijezde. Znaci i simptomi hipotireoze uključuju: blijedu i suhu kožu, grubu i prorijeđenu kosu, lomljive nokte, promukao glas, otečeno lice, osjećaj umora ili slabosti, povećanu osjetljivost na hladnoću, zatvor, neredovne menstrualne cikluse, dobijanje na težini bez poznatog razloga i depresiju. Hipotireoza se liječi hormonskom zamjenskom terapijom. Kod hipertireoze su prisutni ubrzani otkucaji srca, drhtanje ruku, tanka kosa koja opada, osjećaj nervoze ili anksioznosti, promjene raspoloženja, problemi sa spavanjem, povećana osjetljivost na toplotu, češće stolice rijetke konzistencije i gubitak težine bez poznatog razloga.

Jedini način da se utvrdi da li su ovi simptomi povezani sa kasnim neželjenim posljedicama na štitnu žlijezdu jeste posjeta ljekaru i obrada koja uključuje hormonske pretrage krvi (vrijednosti slobodnog tiroksina [T4] i tireostimulirajućeg hormona – TSH) i ultrazvučni pregled štitne žlijezde.



Neuroendokrini sistem (hipotalamus i hipofiza)



Neuroendokrini sistem predstavlja integraciju nervnog i endokrinog sistema, koji zajedno regulišu različite fiziološke procese u tijelu. Hipotalamus kontroliše rad hipofize, koja proizvodi i luči hormone u krvotok. Kasne neželjene posljedice češće su nakon

liječenja akutne limfoblastne leukemije i tumora mozga. Rizik je veći nakon zračenja u predjelu glave i hirurških zahvata u predjelu hipotalamusa, hipofize i vidnih puteva. Neuroendokrine kasne posljedice uključuju:

- *Nedostatak hormona rasta (GH):* hormon rasta koji luči hipofiza ima ključnu ulogu u regulaciji rasta u djetinjstvu i adolescenciji, kao i u regulaciji metabolizma tokom cijelog života. Nizak nivo hormona rasta u djetinjstvu rezultira nižom krajnjom visinom. Ako kosti još nijesu u potpunosti srasle, ovo stanje se može liječiti hormonskom zamjenskom terapijom, počev od godinu dana nakon završetka liječenja;
- *Nedostatak adrenokortikotropnog hormona (ACTH):* ACTH kontroliše stvaranje glukokortikoida. Simptomi niskog nivoa ACTH uključuju: osjećaj umora, gubitak tjelesne težine, smanjen apetit, mučninu i povraćanje, bolove u stomaku, mišićima i zglobovima, nizak krvni pritisak, vrtoglavicu i nizak šećer u krvi. Terapija hidrokortizonom je efikasna;
- *Višak hormona prolaktina (hiperprolaktinemija):* glavna uloga prolaktina je lučenje majčinog mlijeka. Hiperprolaktinemija može biti posljedica zračenja ili hirurškog zahvata. Simptomi uključuju zakašnjeli pubertet, lučenje mlijeka kod žena koje

nijesu trudne i ne doje, rijetke, oskudne ili izostale menstruacije, smanjen seksualni nagon i probleme sa plodnošću;

- *Nedostatak tireostimulirajućeg hormona (TSH):* TSH kontrolira lučenje hormona štitne žlijezde. Nedostatak TSH naziva se centralna hipotireoza. Liječi se hormonskom terapijom hormonima štitne žlijezde;
- *Neravnoteža luteinizirajućeg hormona (LH) ili folikulostimulirajućeg hormona (FSH):* LH i FSH kontroliraju reprodukciju. Simptomi zavise od abnormalnog nivoa ovih hormona. Centralni prijevremeni pubertet (početak puberteta prije osme godine kod djevojčica i devete godine kod dječaka) dešava se usljed prijevremenog lučenja LH i FSH, a liječi se agonistima gonadotropin-oslobađajućeg hormona (GnRH) kako bi se pubertet odložio i omogućio dalji rast djeteta. Nizak nivo LH ili FSH liječi se zamjenskom terapijom polnim hormonima;
- *Centralni dijabetes insipidus:* uzrokovan je odsustvom ili smanjenjem svih hormona prednjeg režnja hipofize. Simptomi uključuju izraženu žeđ, obilno mokrenje i umor. Kod dojenčadi dominiraju razdražljivost, povraćanje, dijareja, gubitak težine, te usporen rast i razvoj.

Jedini način da se ustanovi da li su ovi simptomi povezani s kasnim neželjenim posljedicama na neuroendokrini sistem jeste posjeta ljekaru i obrada koja uključuje bihemijske analize krvi (šećer, masnoće) i određivanje nivoa hormona u krvi (LH, FSH, prolaktin, estradiol, testosteron, tiroksin, TSH).



Metabolički sindrom

Metabolički sindrom je grupa poremećaja koji uključuju prekomjerno nakupljanje masnog tkiva u području stomaka (abdominalna ili centralna gojaznost), povišen krvni pritisak, povišene vrijednosti masnoća u krvi, povišen nivo šećera u krvi i otpornost na insulin (insulinska rezistencija). Češći je nakon sprovedenog zračenja u području glave ili stomaka i nakon sprovedene određene hemioterapije (npr. alkilirajućim agensima). Udružen je s povećanim rizikom za bolesti srca i krvnih sudova, te za dijabetes. Dijagnoza se postavlja laboratorijskim testovima krvi i ostalim pregledima, u zavisnosti od komplikacija (npr. EKG, ultrazvuk srca, bubrega, jetre i krvnih sudova). Liječenje se zasniva na promjeni životnog stila, prvenstveno prehrambenih navika, većoj fizičkoj aktivnosti i primjeni lijekova koji regulišu nivo šećera i masnoća u krvi.



Promjene u tjelesnoj težini

Promjene u tjelesnoj težini uključuju pothranjenost i gojaznost. Češće su nakon dječje akutne limfoblastne leukemije, tumora mozga (posebno kraniofaringeoma) i tumora kostiju. Faktori rizika su radioterapija, ženski pol, postojanje drugih hroničnih bolesti i nizak socioekonomski status. Prekomjerna tjelesna težina češća je nakon zračenja mozga i hirurških zahvata u predjelu hipotalamusa i hipofize, kod ženskog pola, dijagnoze raka između pete i devete godine, nedostatka hormona rasta, niskih nivoa hormona leptina i uzimanja antidepresiva.



REPRODUKTIVNI SISTEM

Neželjene kasne posljedice po reproduktivni sistem češće su nakon liječenja određenih vrsta dječjih tumora. Kasne posljedice po testise češće su nakon liječenja dječje akutne limfoblastne leukemije, Hočkinovog i Non-Hočkinovog limfoma, tumora germinalnih ćelija, tumora testisa, sarkoma i transplantacije matičnih ćelija. Oštećenja jajnika češća su nakon liječenja akutne limfoblastne leukemije, tumora zametnih ćelija, Hočkinovog limfoma, Wilmsovog tumora, neuroblastoma i transplantacije matičnih ćelija. Rizik je veći:

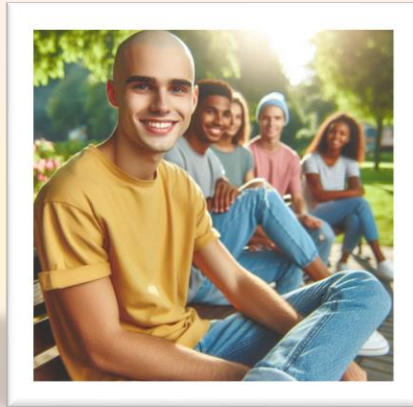
- nakon hirurških zahvata (odstranjenja testisa, jednog ili oba jajnika, limfnih čvorova u stomaku);
- sprovođenja zračenja (u području hipotalamusa, stomaka, karlice, donjeg dijela leđa, testisa, jajnika ili materice; zračenje cijelog tijela prije transplantacije matičnih ćelija);
- primjene određene vrste hemioterapije (alkilirajući agensi);
- kombinacije zračenja u području stomaka ili karlice s terapijom alkilirajućim agensima.

TESTISI

Neželjene kasne posljedice po testise uključuju:

- mali broj spermatozoida u ejakulatu ili njihovo odsustvo: posljedice mogu biti trajne ili privremene (produkcija sperme može se oporaviti mjesecima ili godinama nakon završetka hemioterapije ili zračenja);
- nizak nivo testosterona: može uzrokovati nerazvijene testise, neplodnost i seksualne probleme u odraslom dobu;
- neplodnost;

- retrogradnu ejakulaciju (izostanak sperme nakon orgazma, pri čemu se sperma vraća u mokraćnu bežiku).



Za dijagnozu se koristi određivanje nivoa hormona u krvi (testosteron, FSH, LH) i analiza sperme (broj i pokretljivost spermatozoida).

JAJNICI

Neželjene kasne posljedice po jajnike uključuju:

- izostanak puberteta;
- nepravilne ili izostale menstruacije;
- ranu menopauzu, posebno kod žena kojima su odstranjeni jajnici ili su liječene kombinacijom zračenja stomaka i hemioterapije (alkilirajućih agenasa);
- neplodnost;
- ostale simptome: promjene raspoloženja, poteškoće sa spavanjem, pojačano noćno znojenje, smanjen seksualni nagon, iznenadne valove vrućine ili valunge, osteoporozu.

Jedini način da se ustanovi da li su ovi simptomi povezani s kasnim neželjenim posljedicama na reproduktivni sistem jeste posjeta ljekaru i obrada koja uključuje hormonske testove krvi (LH, FSH, estradiol, TSH).

Plodnost i reprodukcija

Neželjene kasne posljedice po trudnoću uključuju povećan rizik za povišen krvni pritisak i dijabetes u trudnoći, pobačaj, nepravilni položaj fetusa, prijevremeni porođaj, porođaj carskim rezom, dijete niske porođajne težine, mrtvorodenče i peripartalnu kardiomiopatiju – rijedak oblik srčane slabosti tokom kasne trudnoće i do pet mjeseci nakon porođaja.

Danas postoje metode kojima je moguće sačuvati polne ćelije prije početka potencijalno toksičnih onkoloških terapija:

- zamrzavanje (krioprezervacija) jajnih ćelija ili sperme kod pacijenata koji su dostigli pubertet;*
- sprečavanje oštećenja jajnika prije radioterapije premještanjem jednog ili oba jajnika i jajovoda izvan područja zračenja i pričvršćivanjem na trbušni zid (transpozicija jajnika);*
- uzimanje tkiva (biopsija) jajnika i zamrzavanje tkiva;*
- uzimanje tkiva testisa koji sadrži spermatozoide i zamrzavanje tkiva;*
- in vitro fertilizacija (IVF) sa zamrzavanjem embriona (kod žena koje imaju partnera).*

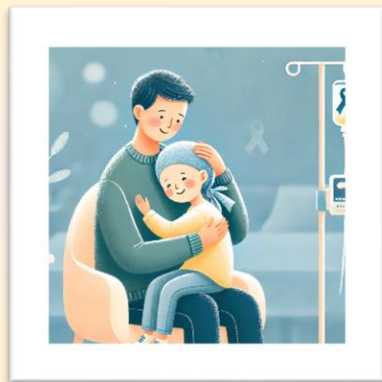
CENTRALNI NERVNI SISTEM

Neželjene kasne posljedice po centralni nervni sistem (mozak i kičmenu moždinu) češće su nakon liječenja određenih vrsta dječjeg karcinoma (akutna limfoblastna i mijeloidna leukemija, tumori mozga, Hočkinov i Non-Hočkinov limfom, sarkomi, neuroblastom i Wilmsov tumor). Rizik je veći nakon sprovedenog zračenja (posebno zračenja visokim dozama) na mozak ili kičmenu moždinu ili zračenja cijelog tijela u pripremi za transplantaciju, nakon intratekalne ili intraventrikularne hemioterapije (direktan unos citostatika u prostor između moždanih ovojnica ili moždanih komora), nakon terapije visokim dozama metotreksata ili citarabina koji dobro prolaze kroz krvno-moždanu barijeru, kao i nakon neurohirurških zahvata. Rizik je najveći nakon kombinovane hemioradioterapije. Dodatni faktori rizika su uzrast ispod pet godina u vrijeme liječenja, ženski pol, prisustvo hidrocefalusa i postavljanje šanta za uklanjanje viška moždane tečnosti iz komora, gubitak sluha, pojava cerebelarnog mutizma nakon uklanjanja tumora mozga i napadi (konvulzije).



Neželjene kasne posljedice po mozak i kičmenu moždinu uključuju:

- glavobolje koje mogu prestati nakon povraćanja;
- gubitak ravnoteže, smetnje u koordinaciji ili poteškoće u hodu;
- vrtoglavicu;
- konvulzije;
- poremećaje govora i gutanja;
- pospanost tokom dana i promjene nivoa aktivnosti;
- iznenadne smetnje vida na jednom ili oba oka;
- ukočenost, trnce ili slabost u rukama ili nogama;
- moždani udar, s povećanim rizikom od drugog moždanog udara kod survajvera liječenih zračenjem mozga i onih s povišenim krvnim pritiskom;
- gubitak mijelinskog omotača koji prekriva nervna vlakna u mozgu;
- mikrokrvarenja u mozgu;
- povećanje obima glave kod dojenčadi;
- hidrocefalus;
- smetnje pri mokrenju i/ili pražnjenju crijeva.



PSIHOSOCIJALNI PROBLEMI



Kod survajvera su češći neurokognitivni deficiiti, koji uključuju probleme s pamćenjem i pažnjom, poteškoće u rješavanju problema, organizaciji misli i zadataka, sporiju sposobnost učenja i korišćenja novih informacija, poteškoće sa čitanjem i pisanjem, socijalno povlačenje i poteškoće u odnosima s okolinom.

Jedini način da se ustanovi da li su ovi simptomi povezani s kasnim neželjenim posljedicama koje utiču na centralni nervni sistem jeste posjeta ljekaru i obrada koja uključuje sljedeće testove i postupke:

- neurološki pregled, uključujući provjeru mentalnog statusa, koordinacije, hoda, tonusa mišića, refleksa i čula;
- neuropsihološku procjenu: sveobuhvatno testiranje širokog spektra mentalnih funkcija (pažnja, učenje i pamćenje, čitanje i razumijevanje pročitnog, brzina obrade informacija, upotreba jezika, planiranje i organizacija, motorička spretnost i brzina, raspoloženje i ponašanje).

Survajveri imaju povećan rizik od mentalnih poremećaja koji uključuju:

- depresiju;
- anksioznost;
- poremećaje iz spektra autizma;
- bipolarni poremećaj;
- opsesivno-kompulzivni poremećaj;
- posttraumatski stresni poremećaj (PTSP).



PTSP karakterišu ponovno doživljavanje i nametnute misli o vremenu kada je rak dijagnostikovan i liječen, noćne more, te izbjegavanje mjesta i osoba koje podsjećaju na iskustvo sa rakom. Porodični problemi, nedostatak podrške porodice ili prijatelja, te stres koji nije povezan sa rakom povećavaju rizik za razvoj PTSP-a.

Mentalni poremećaji mogu izazvati poteškoće u odnosima (s partnerima, rodbinom, prijateljima), obrazovanju i zaposlenju, suicidalne misli i narušeni kvalitet života. Naročito su ranjivi adolescenti, kojima su često potrebni posebni programi za psihološku, obrazovnu i socijalnu podršku.

SEKUNDARNI TUMORI

Sekundarni tumori su maligni i benigni tumori koji se dijagnostikuju najmanje dva mjeseca nakon završetka terapije primarnog karcinoma i histološki se od njega razlikuju. Učestalost i vrsta sekundarnih tumora zavise od vrste primarnog karcinoma, sprovedene terapije i genetske predispozicije. Ukupna učestalost sekundarnih malignih tumora nakon 20 godina iznosi 15%, što predstavlja 10 puta veći rizik u odnosu na opštu populaciju.

Sekundarni tumori se dijele u dvije kategorije:

- mijeloidne neoplazme (mijelodisplastični sindrom i akutna mijeloidna leukemija);
- solidni tumori.

Mijeloidne neoplazme imaju kraći period latencije, obično manji od 10 godina nakon dijagnoze primarnog karcinoma. Češće se javljaju kod survajvera Hočkinovog i Non-Hočkinovog limfoma, akutne limfoblastne leukemije, sarkoma, tumora mozga, neuroblastoma i Wilmsovog tumora. Prvenstveno su posljedica sprovedene hemioterapije alkilirajućim agensima i inhibitorima topoizomerase II.

Sekundarni solidni tumori imaju duži period latencije, obično više od 10 godina nakon dijagnoze primarnog karcinoma i češće su povezani sa zračenjem.

Sekundarni solidni tumori uključuju:

- *rak dojke*: povećan rizik kod survajvera kod kojih je sprovedeno zračenje visokim dozama nad predjelom grudnog koša i terapija alkilirajućim agensima i antraciklinima. Rizik je najveći za žene koje su u djetinjstvu liječene zbog Hočkinovog limfoma, sarkoma i leukemije;

- *rak štitne žlijezde*: povećan rizik nakon zračenja predjela vrata zbog Hočkinovog limfoma, terapije radioaktivnim jodom za neuroblastom, zračenja cijelog tijela prije transplantacije ili nakon hemioterapije;
- *tumori mozga*: povećan rizik nakon zračenja glave i/ili intratekalne terapije metotreksatom za primarni tumor mozga, akutnu limfoblastnu leukemiju i Non-Hočkinov limfom, najveći kod kombinovane terapije zračenjem i intratekalnim metotreksatom;
- *tumori kostiju i mekih tkiva*: povećan rizik nakon zračenja kod nasljednog retinoblastoma, Ewingovog sarkoma i drugih vrsta raka kostiju, s rizikom koji raste s većim dozama. Hemioterapija antraciklinima ili alkilirajućim agensima takođe povećava rizik, naročito pri većim dozama zračenja;
- *rak pluća*: povećan rizik nakon zračenja grudnog koša kod Hočkinovog limfoma ili raka kostiju, posebno kod survajvera koji puše;
- *rak želuca, jetre ili debelog crijeva*: povećan rizik nakon zračenja stomaka ili karlice i nakon hemioterapije. Najveći rizik imaju survajveri Wilmsovog tumora i Hočkinovog limfoma, a rizik raste sa višim dozama zračenja;



- *maligni melanom*: povećan rizik nakon zračenja ili kombinovane hemioterapije s alkilirajućim agensima i antimitoticima (vinkristin, vinblastin), kao i kod survajvera Hoćkinovog limfoma, nasljednog retinoblastoma, sarkoma mekih tkiva i tumora gonada;
- *nemelanomski rak kože*: povećan rizik nakon zračenja, obično na zračenom području. Rizik je povećan i nakon hemioterapije (vinkristin, vinblastin) i izlaganja UV zračenju;
- *rak usne duplje, grkljana i pljuvačnih žlijezda*: povećan rizik nakon transplantacije matičnih ćelija sa bolešću kalema protiv domaćina, radioterapije ili hemioterapije. Rizik je veći kod survajvera leukemije, osteosarkoma, Hoćkinovog limfoma i sarkoma mekih tkiva;
- *rak bubrega*: povećan rizik nakon liječenja neuroblastoma, terapije zračenjem u predjelu lumbalnog dijela ili hemioterapije (cisplatin, karboplatin);
- *rak mokraćne bešike i genitalija*: povećan rizik nakon hemioterapije ciklofosfamidom. Survajveri nasljednog retinoblastoma imaju povećan rizik za rak mokraćne bešike. Ženski survajveri imaju povećan rizik za rak materice ili vulve.

Genetska predispozicija i određeni genetski sindromi (neurofibromatoza tip 1, Li-Fraumeni sindrom) takođe povećavaju rizik za nastanak sekundarnih tumora.

Survajveri treba da imaju redovne preglede i testove skrininga radi ranog otkrivanja mogućih sekundarnih tumora. Testovi skrininga zavise od vrste sprovedene antitumorske terapije. Ako su rezultati skrininga abnormalni, sprovode se dodatni dijagnostički testovi.

Za provjeru kože, dojki i debelog crijeva koriste se sljedeći testovi i postupci:

- *Pregled kože:* posebnu pažnju treba obratiti na kvržice ili sve druge promjene na koži koje izgledaju neobično po boji, veličini, obliku ili teksturi, posebno na području gdje je sprovedeno zračenje. Preporučuje se pregled kože jednom godišnje;
- *Samopregled dojki:* postupak koji žena sama obavlja kako bi na vrijeme uočila bilo kakve promjene poput kvržica ili promjena u obliku ili veličini dojke. Kod žena liječenih većom dozom zračenja nad područjem grudnog koša preporučuje se mjesečni samopregled dojki i pazušne jame, počevši od puberteta;
- *Klinički pregled dojki:* pregled obavlja ljekar. Preporučuje se da žene liječene većom dozom zračenja nad područjem grudnog koša imaju klinički pregled dojki svake godine, počevši od puberteta pa do 25. godine. Nakon 25. godine ili osam godina nakon završetka radioterapije (zavisno od toga koji period nastupi prvo), klinički pregled dojki radi se svakih šest mjeseci;
- *Mamografija:* rendgenski snimak dojke. Mamografija može biti korisna za žene koje su primile veće doze zračenja u predjelu grudi ili nemaju guste dojke (udio fibrozno-žljezdano tkivo u odnosu na masno tkivo dojke). Njima se preporučuje mamografija jednom godišnje, počevši od osme godine nakon liječenja, ili u uzrastu od 25 godina, zavisno od toga koji period nastupi kasnije;
- *Magnetska rezonanca (MR) dojki:* koristi magnet, radiotalase i računar za izradu serije detaljnih slika dojke. MR može biti koristan za žene koje su primile veće doze zračenja na grudima ili imaju guste dojke. Njima se preporučuje MR jednom godišnje,

počevši od osme godine nakon liječenja, ili u uzrastu od 25 godina, zavisno od toga koji period nastupi kasnije;

- *Kolonoskopija*: postupak pregleda debelog crijeva pomoću posebne tanke cijevi, koja se uvodi kroz rektum. Preporučuje se da survajveri koji su primili veću dozu zračenja u predjelu trbuha, karlice ili kičme, obavljaju kolonoskopiju svakih pet godina, počevši sa 30 godina, ili pet godina nakon završetka liječenja, zavisno od toga koji period nastupi kasnije.



OSTALE KASNE POSLJEDICE

Liječenje raka u djetinjstvu može uticati na bilo koji organ, organski sistem ili tkivo u tijelu.



Hronične plućne bolesti uključuju bolesti pluća s ograničenim ili blokiranim protokom vazduha, intersticijsku upalu pluća, kolaps pluća ili pneumotoraks, plućnu fibrozu i poremećaje plućne funkcije. Povezane su sa zračenjem i hemioterapijom. Kombinovana terapija, uključujući torakalnu hirurgiju, povećava rizik od oštećenja pluća. Auskultaciju pluća i mjerenje zasićenja kiseonikom treba sprovoditi

redovno tokom praćenja zdravstvenog stanja survajvera. Ako postoje simptomi, potrebno je napraviti rendgenski snimak grudnog koša i testove plućne funkcije. Preporučuje se izbjegavanje pušenja i pasivnog pušenja.

Kasne oralne i stomatološke komplikacije uključuju malformacije zuba, poremećaje funkcije pljuvačnih žlijezda, abnormalnosti u razvoju struktura lica i čeljusti, te sekundarne tumore u usnoj šupljini.

Kasne posljedice po probavni sistem uključuju poremećen motilitet i suženje jednjaka, gastroezofagealni refluks (povratak želudačne kiseline u jednjak), hroničnu upalu crijeva, opstrukciju crijeva, stvaranje fistula ili suženja crijeva, probleme s motilitetom (zatvor, dijareja) i sekundarne tumore.

Kasne koštane komplikacije uključuju poremećen rast kostiju, smanjenu gustoću kosti (osteopenija i osteoporoza), frakture i osteonekrozu. Faktori rizika su određene vrste hemioterapije (kortikosteroidi, metotreksat), poremećaji u funkciji endokrinih žlijezda koji su posljedica zračenja (deficit hormona rasta, hipogonadizam), nepravilna ishrana i fizička neaktivnost. Kasna koštana toksičnost može zahtijevati velike ortopedске intervencije i uzrokovati trajni invaliditet. Kod survajvera s faktorima rizika treba napraviti denzitometriju. Preporučuje se redovna fizička aktivnost (posebno vježbe koje opterećuju kosti), adekvatan unos kalcijuma u ishrani i po potrebi vitamin D.

Kasna ototoksičnost (problemi sa sluhom) može se pojaviti nakon hemioterapije s lijekovima na bazi platine i zračenja nad područjem glave u koje je uključeno uho. Gubitak sluha je prisutan kod 10% survajvera, u poređenju s oko 3% kod njihove braće i sestara. Polovina survajvera od tumora mozga ima probleme sa sluhom na visokim frekvencijama pet godina nakon zračenja s dozama iznad 30 Gy. Faktori rizika su mlađi uzrast u vrijeme liječenja, istovremena primjena lijekova na bazi platine i neurohirurški zahvati.

Kasne očne komplikacije mogu biti povezane s radioterapijom (nedovoljno razvijena očna duplja, suvoća oka, upala rožnjače, oštećenje mrežnjače, neuropatija optičke hijazme, glaukom, oštećenje žute mrlje, hronični bol u oku), hemioterapijom (zamućenje sočiva ili katarakta) ili hirurškim zahvatom (npr. uklanjanje oka).

Survajveri predstavljaju jedinstvenu i sve brojniju populaciju koja se suočava sa složenim medicinskim i psihosocijalnim izazovima. Širok spektar neželjenih kasnih komplikacija rezultat je složenog uticaja faktora povezanih s kancerom, sprovedenom terapijom i mnogih drugih faktora koji nijesu direktno povezani s rakom. Dobro organizovana doživotna njega i praćenje, uključujući prevenciju, rano otkrivanje i pravovremene intervencije, ključni su za poboljšanje zdravlja i kvaliteta života preživjelih.



Literatura:

1. Bhakta N, Liu Q, Ness KK, Baassiri M, Eissa H, Yeo F, et al. The cumulative burden of surviving childhood cancer: an initial report from the St Jude Lifetime Cohort Study (SJLIFE). *Lancet*. 2017;390:2569-2582.
2. Erdmann F, Frederiksen LE, Bonaventure A, Mader L, Hasle H, Robison LL, et al. *Cancer Epidemiol* 2021;71:101733.
3. Friedman DL, Whitton J, Leisenring W, Mertens AC, Hammond S, Stovall M, et al. Subsequent neoplasms in 5-year survivors of childhood cancer: the Childhood Cancer Survivor Study. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102:1083-1095.
4. Galligan AJ. Childhood Cancer Survivorship and Long-Term Outcomes. *Adv Pediatr* 2017; 64:133-169.
5. Kenborg L, Winther JF, Linnet KM, Krøyer A, Albieri V, Holmqvist AS, Tryggvadottir L, Madanat-Harjuoja LM, Stovall M, Hasle H, Olsen JH; ALiCCS study group. Neurologic disorders in 4858 survivors of central nervous system tumors in childhood-an Adult Life after Childhood Cancer in Scandinavia (ALiCCS) study. *Neuro Oncol*. 2019; 21: 125-136.
6. PDQ® Pediatric Treatment Editorial Board. Late Effects of Treatment for Childhood Cancer (PDQ®): Health Professional Version. 2024 April 11. U: PDQ Cancer Information Summaries [Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US); 2002. Dostupno na: <https://www.cancer.gov/types/childhood-cancers/late-effects-hp-pdq>.
7. Roganovic J, Haupt R, Bárdi E, Hjorth L, Michel G, Pavasovic V, et al. Late Adverse Effects after Treatment for Childhood Acute Leukemia. *Acta Medica Acad*. 2024;53(1):59-80.
8. Roganovic J. Late effects of the treatment of childhood cancer. *World J Clin Cases*. 2025;13(7):98000.
9. Roganović J. Kasne posljedice liječenja pedijatrijske neoplazme. *Bilten Krohema*. 2018;10(2):13-17.
10. van Santen HM, van de Wetering MD, Bos AME, Vd Heuvel-Eibrink MM, van der Pal HJ, Wallace WH. Reproductive Complications in Childhood Cancer Survivors. *Pediatr Clin North Am*. 2020;67:1187-1202.

O izdavaču:

Udruženje roditelja djece oboljele od dječjeg kancera „Fenix Crna Gora“ nevladino je neprofitno udruženje sa misijom pomoći i podrške djeci i roditeljima iz Crne Gore.

Osnovni ciljevi udruženja su:

- ☐ Informisanje, savjetovanje i podrška svim porodicama čija se djeca liječe od malignih bolesti;
- ☐ Umrežavanje sa lokalnim, regionalnim i međunarodnim udruženjima koja pomažu djeci i porodicama u bolnicama;
- ☐ Pomoć djeci i roditeljima u korišćenju zakonskih prava i obaveza;
- ☐ Pružanje finansijske pomoći roditeljima djece oboljele od raka;
- ☐ Unapređenje sistema zdravstvene i socijalne zaštite djece oboljele od raka.

„Fenix Crna Gora“ formalno je registrovan kao udruženje 2013. godine, od kada kontinuirano radi na unapređenju zdravstvene zaštite djece sa kancerom u Crnoj Gori.

Sva prava zadržana. Zabranjeno je kopiranje, reprodukcija, distribuiranje, prevođenje ili bilo kakvo drugo korišćenje ove brošure, u cjelini ili djelimično, bez prethodne pismene saglasnosti autora.

© 2025

NVO "FENIX CRNA GORA"

Kontakt telefon: 069 192 893, 069 192 894

E-mail: fenix.crnagora@gmail.com

Web: www.fenixnvo.me

Žiro račun:

510-71233-32 / Crnogorska Komercijalna Banka

530-164699-34 / NLB Banka

