

Klinični register otroških rakov in poznih posledic zdravljenja raka v otroštvu

Clinical registry of childhood cancer and late effects of childhood cancer treatment

Mihor Ana¹, Zadnik Vesna¹, Lokar Katarina¹, Žagar Tina¹,
Tomšič Sonja¹, Zdravec Zaletel Lorna²

¹Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Zaloška cesta 2, Ljubljana

²Onkološki inštitut Ljubljana, Sektor radioterapije, Zaloška cesta 2, Ljubljana

Korespondenca: Ana Mihor, dr. med.

E-mail: amihor@onko-i.si

Poslano / Received: 19.10.2022

Sprejeto / Accepted: 26.10.2022

doi:10.25670/oi2022-012on

IZVLEČEK

V Sloveniji letno za rakom zbolijo okoli 70 otrok in mladostnikov, mlajših od 20 let. S časom incidenca narašča, preživetje pa se toliko izboljšuje, da posledično pada umrljivost in se povečuje število preživelih, ki zaradi tveganja za pojav poznih posledic potrebujejo doživljenjsko spremljanje. Standardni nabor podatkov Registra raka Republike Slovenije vsebuje preskope podatke za nekatere poglobljene raziskave o raku v otroštvu in mladostništvu ter poznih posledicah pri preživelih. V Registru raka smo zato leta 2020 začeli aktivnosti za vzpostavitev Kliničnega registra otroških rakov in poznih posledic zdravljenja raka v otroštvu, ki deluje kot populacijski register z razširjenim naborom podatkov. Njegov osnovni namen je sistematično beleženje poznih posledic zdravljenja raka, zasnovali pa smo ga v dveh modulih. Prvi, ki je namenjen Registru raka, z uporabo pristopa aktivne registracije prek dostopa do elektronskih zapisov o bolnikih Pediatrične klinike Ljubljana ter drugih ustanov omogoča natančen popis bolezni (skladno z mednarodnimi pravili), primarnega zdravljenja (operacije, kumulativne doze posameznih zdravil, kumulativne obsevalne doze, presaditve krvotvornih matičnih celic in druga zdravljenja), morebitnih stranskih učinkov zdravljenja in morebitne ponovitve bolezni, za katero je zdravljenje popisano enako podrobno kot primarno zdravljenje. Prvi modul že vsebuje podatke za incidenčno leto 2019, sledila bo pospešena registracija nadaljnjih let. Drugi modul je namenjen Enoti za ugotavljanje poznih posledic raka Onkološkega inštituta Ljubljana, kjer bodo zdravniki med obiskom

bolnika imeli dostop do vseh zbranih podatkov in možnost prospektivnega beleženja obiskov, opravljenih preiskav, izpolnjenih vprašalnikov in ugotovljenih poznih posledic. Drugi modul je v postopku testiranja uporabniške prijaznosti, razvijamo pa tudi avtomatiziran opis zdravljenja (tako imenovani potni list za preživele) in priporočil za sledenje.

Gljučne besede: register raka, klinični register, raki v otroštvu, raki v mladostništvu, pozne posledice

ABSTRACT

Around 70 children and adolescents under the age of 20 are diagnosed with cancer in Slovenia every year. Incidence is rising over time, but survival is improving significantly, resulting in a decrease in mortality and an increase in the number of survivors who need lifelong follow-up because of the risk of late effects. The Slovenian Cancer Registry's standard dataset contains data that is too scarce for some in-depth studies on childhood and adolescent cancers and late effects in survivors. At the Cancer Registry, we have therefore started activities in 2020 to establish a clinical registry of childhood cancer and late effects of childhood cancer treatment, which acts as a population-based registry with a highly expanded dataset. Its primary purpose is to systematically record the late effects of cancer treatment. It consists of two modules. The first is managed by the Cancer Registry and, using an active registration approach through access to the electronic patient records of the Ljubljana Paediatric Clinic and other institutions, it allows for

a detailed inventory of the disease (in line with international rules), primary treatment (operations, cumulative doses of individual therapeutics, cumulative radiation doses, haematopoietic stem cell transplantation and other treatments, side effects of treatment) and recurrences, where the treatment is registered to the same level of detail as the primary treatment. The first module already contains data for the incidence year 2019, with accelerated registration of subsequent years to follow. The second module will be operated by the Late effects unit of the Institute of Oncology Ljubljana, where all collected data will be accessible during the patient's visit, and where visits, tests performed, questionnaires completed and late effects identified can be prospectively recorded. The second module is undergoing testing for user-friendliness, and we are developing automation of the treatment summary (survivorship passport) and follow-up recommendations.

Keywords: cancer registry, clinical registry, childhood cancer, adolescent cancer, late effects

1. UVOD

Register raka Republike Slovenije (Register raka) je populacijski register, kjer se zbirajo osnovni mednarodno usklajeni podatki o vseh bolnikih z rakom ter nekaterimi izbranimi nemalignimi tumorji, na podlagi katerih lahko izračunamo najosnovnejše podatke o bremenu raka z uporabo štirih klasičnih uveljavljenih kazalnikov: incidenca (vsi novoodkriti primeri raka v določenem letu), prevalenca (vse osebe, ki so kadarkoli zbolele za rakom in so na zadnji dan v letu še žive), umrljivost (vsi umrli zaradi raka v določenem letu) in preživetje (delež oseb z rakom, ki so določeno obdobje po diagnozi še žive). Ti podatki pa so preskopi, kadar želimo natančneje raziskovati breme otroškega raka in zlasti pozne posledice zdravljenja raka, ki se lahko pojavijo pri nekaterih vrstah zdravljenja. Skladno z Državnim programom obvladovanja raka (DPOR) smo zato s pomočjo finančnih

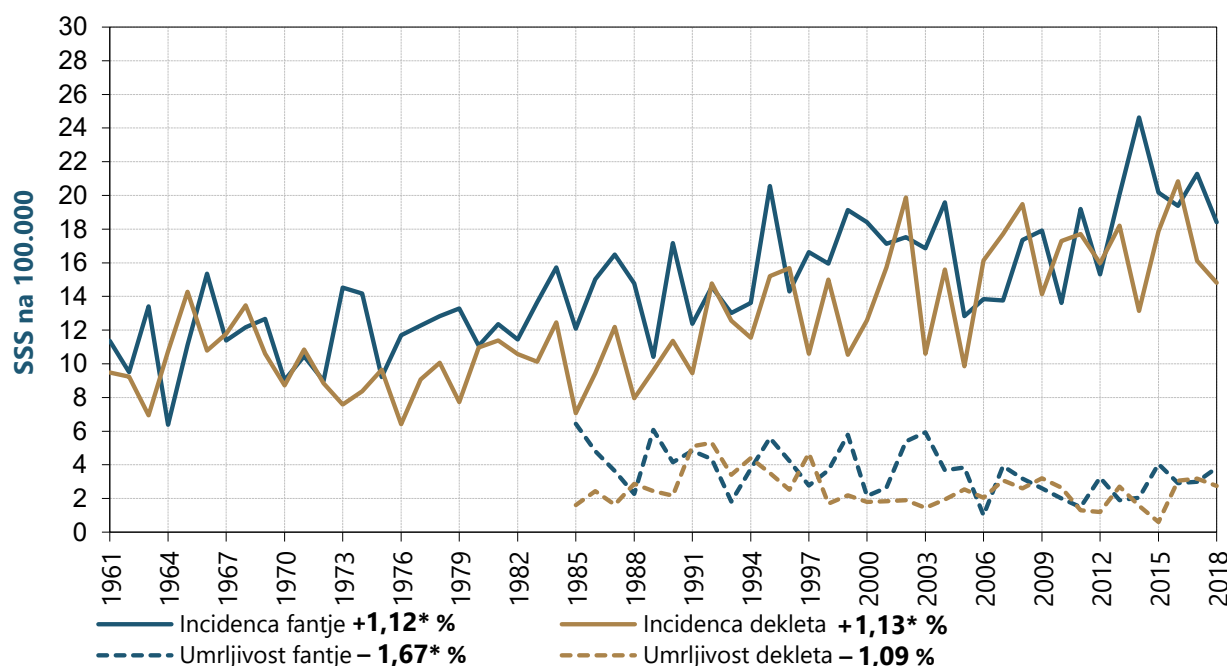
sredstev Javne agencije za raziskovalno dejavnost Republike Slovenije in Ministrstva za zdravje v Registru raka v letu 2020 začeli razvijati Klinični register otroških rakov in poznih posledic zdravljenja raka v otroštvu, ki bo omogočil sistematičen popis poznih posledic ter vseboval močno razširjen in poglobljen nabor podatkov o rakavi bolezni in prejetem zdravljenju.

V prispevku najprej podajamo kratek pregled rakov pri otrocih in mladostnikih, kot jih beležimo v Registru raka s kodami v poglavju C po mednarodni klasifikaciji MKB-10 (1), v drugem delu pa predstavljamo na novo vzpostavljen klinični register otroških rakov in poznih posledic zdravljenja raka v otroštvu, ki deluje kot populacijski register z izjemno razširjenim naborom podatkov.

2. KRATKA EPIDEMIOLOGIJA OTROŠKIH RAKOV

V zadnjem desetletju v Sloveniji v času otroštva in mladostništva (od rojstva do dopolnjenega 19. leta starosti) letno odkrijemo okoli 70 rakov, za 20 % več med fanti kot dekleti (2). Starostno standardizirana incidenčna stopnja (slovenski standard 2002) od leta 1961 pri obeh spolih narašča v povprečju za nekaj več kot 1 % letno, od leta 1985 pa umrljivost upada prav tako za okoli 1 % (slika 1; trend je izračunan s programom Joinpoint). Podobno je drugod v Evropi, vendar vzroki porasta niso znani, čeprav ga v veliki meri pripisujejo izboljšanim postopkom diagnostike, pri čemer pa ni izključena možnost, da gre hkrati tudi za drugačno izpostavljenost škodljivim dejavnikom, zlasti intrauterino (3). V primeru levkemij je možna tudi t. i. higienska hipoteza, kjer lahko zaradi izboljšanja preprečevanja okužb v sodobni dobi pri genetsko nagnjenih pride do razvoja levkemije zaradi nepravilnega odgovora na okužbo imunskega sistema otroka, ki ni ob pravem času (dovolj zgodaj) prišel v stik z nenevarnimi povzročitelji okužb v zgodnjem otroštvu (4).

Slika 1: Trend incidence [1961–2018] in umrljivosti [1985–2018] zaradi raka pri otrocih in mladostnikih (0–19 let). SSS – starostno standardizirana stopnja (slovenski standard 2002). V legendi podajamo povprečno letno spremembo, statistično značilen trend je označen z zvezdico.



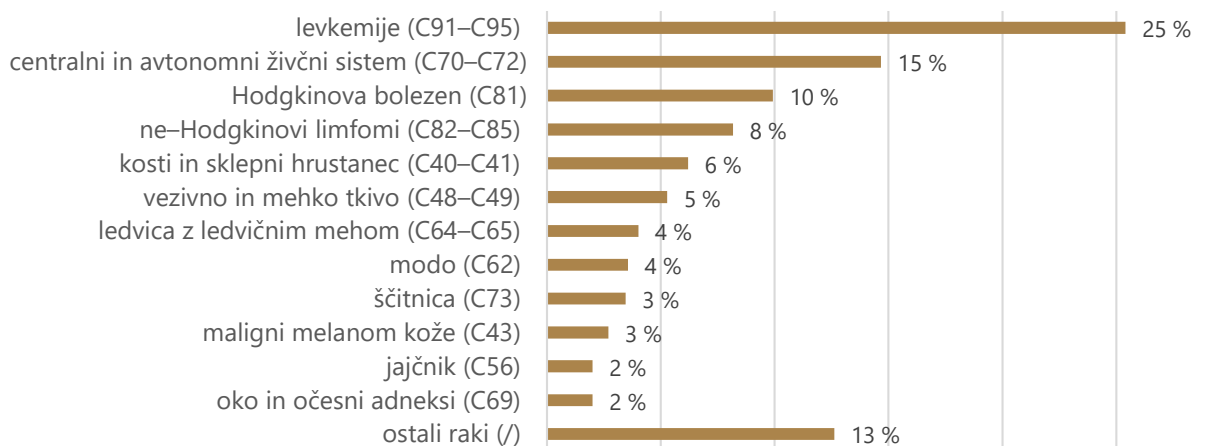
Najpogostejše skupine rakov v starosti 0–19 let so levkemije, limfomi in tumorji osrednjega živčevja. Glede na slovenske podatke povprečja za obdobje 1961–2019 levkemije skupno predstavljajo kar četrtino vseh novoodkritih rakov, sledijo tumorji osrednjega in avtonomnega živčevja z okoli 15 %, Hodgkinov limfom z 10 % in ne-Hodgkinovi limfomi z 8 % (slika 2).

Zdravljenje rakov v otroštvu in mladostništvu je izjemno napredovalo, skladno s tem se je dolgoročno preživetje obolelih močno izboljšalo in se umrljivost, kot kaže slika 1, zmanjšuje. Na sliki 3 je prikazano 5-letno opazovano preživetje za šest desetletnih obdobj, kjer vidimo, da se je v obdobju 1961–2018 preživetje izboljšalo z okoli 20 % na skoraj 90 % (2).

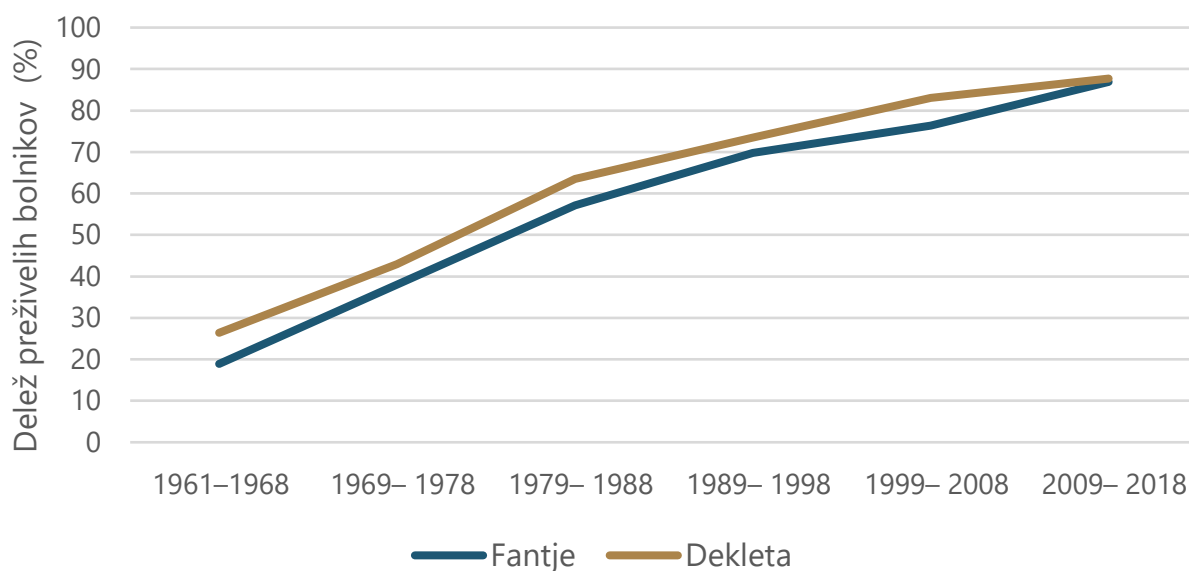
3. POZNE POSLEDICE ZDRAVLJENJA RAKA V OTROŠTVU PRI ODRASLIH

Z naraščanjem preživetja se vse bolj pojavlja potreba po bolj poglobljenem spremljanju bremena raka v otroštvu kot samo s klasičnimi kazalniki bremena raka, predvsem z beleženjem poznih posledic. Rak in zdravljenje raka, ki so ga deležni otroci in mladostniki, predvsem določene vrste kemoterapije in obsevanje, lahko po nekaj letih ali desetletjih vodijo v okvare različnih organov in tkiv (5). Najpogosteje se pojavljajo okvare žlez z notranjim izločanjem (motnje delovanja ščitnice, jajčnikov, testisov, hipotalamo-hipofiznega sistema), pogoste so tudi okvare srca in ožilja, pojavijo pa se lahko tudi okvare pljuč, prebavil, vida, sluha, ledvic, živčevja, mišično-skeletnega sistema, sečnega mehurja, hematopoetskega in imunskega sistema ter druge.

Slika 2: Porazdelitev novoodkritih najpogostejših rakov v otroštvu in mladostništvu (0–19 let) v Sloveniji, povprečje 1961–2019.



Slika 3: Petletno opazovano preživetje slovenskih otrok in mladostnikov (0–19 let) z rakom po spolu, 1961–2018.



Pogoste so tudi funkcionalne motnje na področju inteligence in čustvovanja. Približno 75 % preživelih raka v otroštvu v svojem življenju doživi eno ali več somatskih okvar (6). Ena od najbolj neželenih poznih posledic pa so novi primarni raki, za pojav katerih imajo preživeli raka v otroštvu od tri- do šestkrat večje tveganje od svojih sovrstnikov (7). Pomembni so tudi negativni vidiki psihosocialnega zdravja pri osebah, ki so zbolele za rakom v otroštvu, kot so manjša verjetnost, da se ustrezno izobrazijo, zaposlijo in si ustvarijo družino ter živijo kot samostojni odrasli (8–10).

Zgodnje odkrivanje in zdravljenje poznih posledic zdravljenja otroških rakov je pomembno za preprečevanje nadaljnjih zdravstvenih težav (11–13). Z namenom poenotenja spremljanja poznih posledic so bile pripravljene mednarodno usklajene klinične smernice za sledenje (14) in tudi posebej za specifične pozne posledice – okvare srca (15), okvare spolnih žlez pri ženskah (16) in moških (17), pojav novih rakov, kot sta rak ščitnice (18) in rak dojke (19), ter okvare sluha (20). Marsikje v svetu pa prehod iz pediatrične v odraslo obravnavo ni urejen sistematično, zaradi česar odrasli, ki so preživeli raka v otroštvu, niso deležni najprimernejše obravnave ali pa se izgubijo iz sledenja (21, 22). Pri nas se lahko taki bolniki vse od leta 1986 spremljajo v Enoti za ugotavljanje poznih posledic raka (Enota za pozne posledice), ki deluje na Onkološkem inštitutu Ljubljana (OIL) (23). Po do sedaj znanih podatkih iz občasnih raziskav ima okoli 80 % bolnikov, ki obiskujejo Enoto za pozne posledice, čustvene in kognitivne motnje, 50 % okvare srca (vključno z asimptomatskimi), 40 % okvare žlez z notranjim izločanjem in podoben odstotek okvare pljuč, medtem ko je tveganje drugega primarnega raka med preživeli v primerjavi s splošno populacijo občutno višje (24–31).

4. ZASNOVA KLINIČNEGA REGISTRA OTROŠKIH RAKOV IN POZNIH POSLEDIC ZDRAVLJENJA RAKA V OTROŠTVU

Da bi nadgradili spremljanje poznih posledic iz obdobjih raziskav z uporabo principov registracije, smo v Registru raka

oblikovali Klinični register otroških rakov in poznih posledic zdravljenja raka v otroštvu z akronimom KrOt. KrOt smo zasnovali skupaj s kliničnimi strokovnjaki, ki se ukvarjajo z zdravljenjem otroških rakov na Pediatrični kliniki Ljubljana (PKL) in spremljanjem poznih posledic raka pri preživelih na Enoti za pozne posledice zdravljenja raka. Zgledovali smo se tudi po primerih dobrih praks iz drugih držav, ki že imajo klinične registre otroških rakov. Slika 4 prikazuje videz aplikacije KrOt. Poleg razširjenega nabora podatkov, ki se običajno zbirajo v Registru raka in jim je namenjen prvi modul za Register raka, KrOt vsebuje tudi možnost zbiranja velikega nabora podatkov v okviru modula za pozne posledice (slika 5).

4.1. MODUL ZA REGISTER RAKA

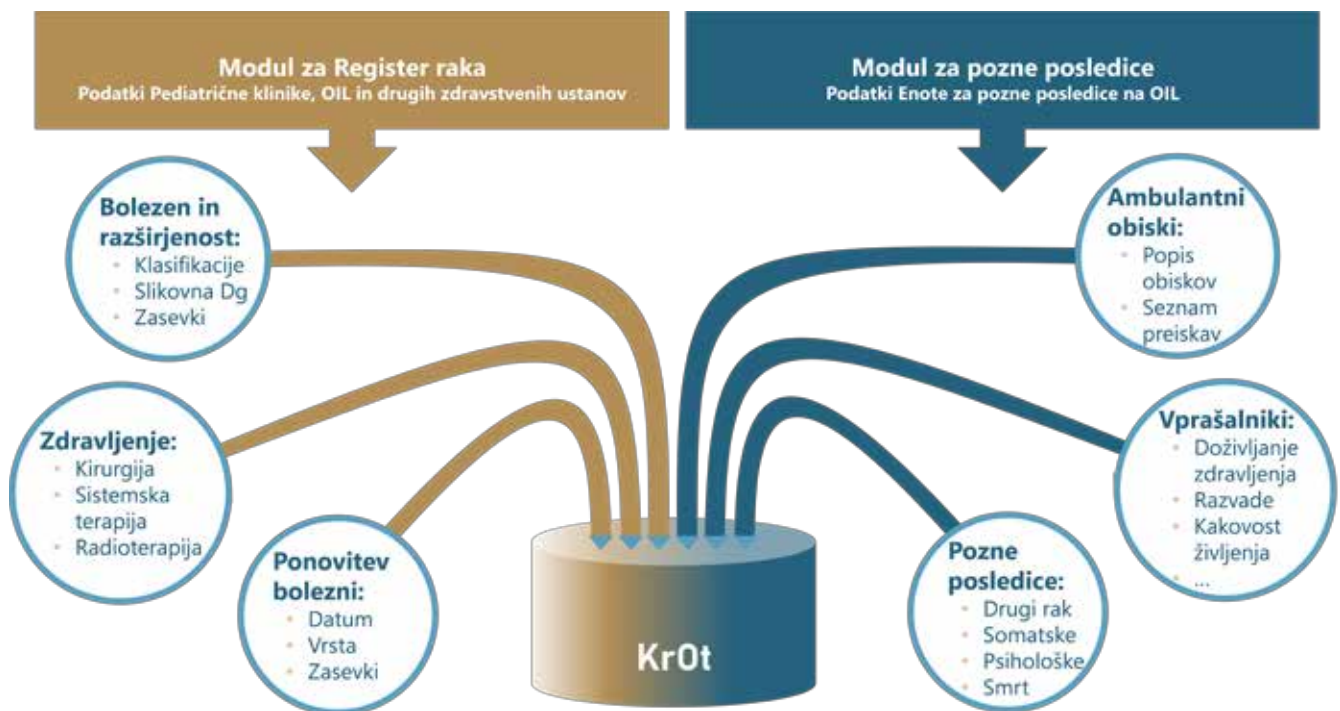
Prvi modul je namenjen osebjem Registra raka, saj le-ta beleži podatke o vseh zbolelih za rakom v Sloveniji, torej tudi otrocih in mladostnikih. Prek povezave z Registrom raka se samodejno polnijo osebni podatki o bolniku (ime, spol, rojstni datum, EMŠO, naslov, vitalni status), glavni vir podatkov o bolniku pa je t. i. aktivna registracija, kjer v skladu z zakonskimi predpisi zbiramo podrobne podatke o bolezni, njeni razširjenosti, zdravljenju ter ponovitvah iz elektronskih zapisov o bolniku, ki jih hranijo PKL in drugi zdravstveni zavodi. Podatke zbira in obdeluje posebej izobraženo osebje Registra raka, saj ne gre le za podvajanje zdravstvene dokumentacije o bolniku, temveč za skrbno pripravljene povzetke o bolezni in zdravljenju v strukturirani obliki. Tako bo mogoče spremljati kakovost onkološke obravnave otrok in raziskovati, kateri dejavniki bolezni same in njenega zdravljenja so najpomembnejši pri nastanku poznih posledic. Hkrati bodo sedaj možne mednarodne primerjave z državami, ki prav tako zbirajo podrobnejše podatke o otroških rakah in uporabljajo enake mednarodne klasifikacije za histološki tip bolezni, stadij ob diagnozi in izpostavljenosti zdravljenju, ki lahko vodi v pozne posledice.

Slika 4: Videz aplikacije Kliničnega registra otroških rakov in poznih posledic zdravljenja raka v otroštvu.

The screenshot displays the 'KLINIČNI REGISTER OTROŠKEGA RAKA' application. The top navigation bar includes 'Urejanje', 'Amhlor', and 'Vrsta'. The main form contains the following sections:

- Header:** Patient ID (Reg. št.), Name (Ime), Date of Birth (Dat. rojstva), Date of Diagnosis (Dat. dogodka), and Date of Last Visit (Dat. osehvitve).
- Povzetek (Summary):**
 - Datum ugot.: 2022-03-03, ICCC-skupina: VI - Re, Malignost ob dg: 3 - MA, Gradus ob dg: 2 - ZM, Kirurgija: Da, Citotoksi: Da, Biološki: Ne
 - MKB-10: C64 - Maligna neopl, ICCC-ozn.klasif.: 61 - Ne, Veljavna malignost: 3 - MA, Veljaven gradus: 2 - ZM, Radioterapija: Ne, Hormonska: Ne, Imunoter: Ne
 - Morfologija ob dg: 8960 - Nephroblasto, ICCC-raz.klasif.: 38 - N, Toronto 1: 1 - 1, Toronto 2: 1 - 1, Rinov. bol.: Ne
 - Veljavna morfologija: 8960 - Nephroblasto, Multiplicit: 0 - Ne, Lateralnost: D - DE
- Lastnosti (Characteristics):** Kirurgija in patologija (4/4), Sistemska terapija (2/2), Radioterapija (1/1), Obravnava odraslih z rakom v otroštvu (AZSPF).
- Opomniki (0/3):** Empty list.
- Bolezni (Disease):**
 - Datum prve prijave: 2022-05-24, Datum ugotovitve: 2022-03-03, ICD3.T: C64 - Kibrey, NOS, Dr. zdravnik: [dropdown]
 - Datum registracije: 2022-05-24, Velj. dat. ugotovitve: 0 - DATUM JE V CI, MKB-10: C64 - Maligna nephroblastoma, Ustanova vs. zdr.: [dropdown]
 - MKB-8: 1890 - Kibrey, except pelvis, MKB-9: [dropdown]
- Ogotovitve in zamejitev pritrzane bolezni (Diagnosis and Exclusion):**
 - Način postar. diag: 7 - HISTOLOŠKI PR, Multiplicit: 0 - Ne, CTNM: 95, 99, 99, y.c.: Da (selected), Ne
 - Ugotovitev: 1 - ZARADI KLINIČ, Lateralnost: D - DESNO, pTNM: 95, 99, 99, y.p.: Da (selected), Ne
 - Slikovna preiskava: [dropdown], Toronto skupina: 6 - Wilmsy tumor, UICC stadij: [dropdown]

Slika 5: Zasnova Kliničnega registra otroških rakov in poznih posledic zdravljenja raka v otroštvu (KrOt), ki deluje v okviru Registra raka na Onkološkem inštitutu Ljubljana (OIL).



Podatki o bolezni in njeni razširjenosti

Osnovni podatki o bolezni so njena lokacija, histološki tip in narava (benigna, maligna), ki sledijo Mednarodni klasifikaciji bolezni za onkologijo (ICD-O-3) (32). Pri odraslih se rake v skupine primarno razvršča po lokaciji glede na Mednarodno klasifikacijo bolezni (MKB-10) (1), pri otrocih pa ta klasifikacija ni najprimernejša, saj se raki v otroštvu zelo razlikujejo od rakov v odrasli dobi, še zlasti po mestih nastanka, histoloških značilnostih in kliničnem poteku bolezni. Če pri odraslih okoli 80 % rakov nastane v dihalih, prebavilih ali spolnih organih, pri otrocih na teh mestih vznikne manj kot 5 % rakavih bolezni (33). Številni tumorji v otroštvu imajo histološke značilnosti, ki spominjajo na zarodkova tkiva v različnih fazah razvoja, zaradi česar jih označujejo kot »embrionalne« rake, ki nastanejo zaradi napak med dozorevanjem in rastjo organov (34). Pravilno razvrščanje otroških rakov v skupine mora zato slediti Mednarodni klasifikaciji otroških rakov (ICCC), ki se bolj naslanja na histološke značilnosti kot na lokacijo v telesu (35). V KrOt smo pripravili samodejno logiko za razvrščanje rakov po ICCC in bomo lahko tako najustrezneje prikazovali porazdelitev rakov (primer prekidiranja za levkemije je v tabeli 1).

Glede razširjenosti bolezni ob postavitvi diagnoze se v Registru raka običajno zbirajo podatki po mednarodni klasifikaciji TNM, ki opisuje lokalno razširjenost tumorja, prizadetost področnih bezgavk in prisotnost oddaljenih zasevkov (36). Vendar tudi ta za otroške rake ni najprimernejša, zato smo začeli rake v otroštvu in mladostništvu razvrščati po t. i. Toronto stadiju, katerega uporabo priporočajo ugledni strokovnjaki s tega področja in ki vključuje izbrane skupine rakov, za katere se je mednarodna stroka poenotila, kako stadij (anatomska razširjenost bolezni) določimo in da je le-ta tudi pomemben za registrsko spremljanje izida bolezni (37).

V KrOt dodatno zbiramo podatke o opravljenih slikovnih in drugih preiskavah pri ocenjevanju razširjenosti bolezni ter natančen popis lokacije prizadetih bezgavk in organov. S tem bo omogočeno spremljanje kakovosti diagnostične obravnave v Sloveniji.

Podatki o zdravljenju

Register raka zbira le osnovne mejnike prvega zdravljenja ter podatke o tem, ali je posameznik prejel posamezno modaliteto zdravljenja: sistemska terapija, obsevanje, kirurgija (da/ne, datum začetka zdravljenja ter samo v nekaterih primerih tudi vrsta), KrOt pa zbira zelo podrobne podatke o posameznih zdravljenjih, ki jih otroci prejmejo (datum začetka in trajanje zdravljenja, posamezna zdravila, kumulativna doza na m² telesne površine, zaznani neželeni učinki ipd.). Beležimo tudi morebitne druge vrste zdravljenja, kot so genetsko zdravljenje, posegi za ohranjanje rodnosti in presaditev krvotvornih matičnih celic skupaj z zdravili, ki so predpisana pred presaditvijo, ter morebitnimi zapleti, predvsem v primeru pojava bolezni presadka proti gostitelju. Pri obsevanju beležimo, kateri deli telesa so bili obsevani, kakšno celokupno dozo so prejeli, iz obsevalnih načrtov pa bomo v kratkem za zbolele od leta 2019 naprej zabeležili še, s kakšno dozo so bili obsevani vitalni organi (srce, pljuča, prebavila itd.). Poleg vrste operacije zabeležimo tudi ugotovitve patologa pri pregledu odvzetega vzorca tkiva.

Podatki o ponovitvi bolezni

V Registru raka se ponovitve bolezni ne registrirajo, gre pa za izjemno pomemben podatek za ocenjevanje izidov bolezni in njenega zdravljenja. Najbolj uveljavljen kazalec izida bolezni, ki se izračuna na podlagi podatkov registrov raka, je populacijsko preživetje bolnikov, vendar je to le končni izid bolezni, medtem ko

Tabela 1: Primer prekodiranja iz Mednarodne klasifikacije bolezni za onkologijo (ICD-O-3) v Mednarodno klasifikacijo otroških rakov (ICCC) za skupino levkemij.

Naziv za ICCC skupino (I.), osnovno klasifikacija (a) in razširjena klasifikacija (a.1)	ICD-O-3 topografija	ICD-O-3 morfologija	ICD-O-3 malignost
I. Leukemias, myeloproliferative diseases, and myelodysplastic diseases			
(a) Lymphoid leukemias			
(a.1) Precursor cell leukemias	C000-C809	9835-9836	3
	C420-C421, C424	9811-9818, 9837	3
(a.2) Mature B-cell leukemias	C000-C809	9826, 9832-9833, 9940	3
	C420-C421, C424	9823	3
(a.3) Mature T-cell and NK cell leukemias	C000-C809	9831, 9834, 9948	3
	C420-C421, C424	9827	3
(a.4) Lymphoid leukemia, not otherwise specified	C000-C809	9820	3
(b) Acute myeloid leukemias	C000-C809	9840, 9861, 9865-9867, 9869-9874, 9891, 9895-9898, 9910-9911, 9920, 9931	3
(c) Chronic myeloproliferative diseases	C000-C809	9863, 9875-9876, 9950, 9960-9964	3
(d) Myelodysplastic syndrome and other myeloproliferative diseases	C000-C809	9945-9946, 9975, 9980, 9982-9987, 9989, 9991-9992	3
(e) Unspecified and other specified leukemias	C000-C809	9800-9801, 9805-9809, 9860, 9930, 9965-9967, 9971	3

nam lahko veliko o napovedi izida bolezni povedo tudi drugi izidi, ne samo smrt. Čas do ponovitve in vrsta ponovitve je drugi najpomembnejši kazalec izidov, vendar običajno registri raka ne zbirajo potrebnih podatkov, zato take vrste ocenjevanja učinkovitosti zdravljenja in prognoze bolezni niso na razpolago na populacijski ravni. V KrOt smo zato pričeli s popisovanjem ponovitev bolezni pri otrocih in mladostnikih, kar bo omogočilo natančnejšo sliko bremena bolezni ter izvajanje različnih analiz na ravni populacije. Zdravljenje ponovitev bolezni popišemo enako podrobno kot primarno zdravljenje.

4.2. MODUL ZA POZNE POSLEDICE

Z modulom za pozne posledice želimo vzpostaviti nacionalni sistem za sledenje poznih posledic in upamo, da bomo tako izboljšali prepoznavo in razumevanje trenutnih pomanjkljivosti pri sledenju. Pozne posledice so v svetu sicer že precej dobro raziskane v okviru študij na velikih skupinah otrok in mladostnikov (5), vendar je malo znanega o tem, kako breme poznih posledic spremljati na ravni celotne države, poleg tega pa je lahko breme med državami zelo različno in bi bile zanimive mednarodne primerjave. Drugi cilj je bil zasnovati modul tako, da bo koristen za uporabo osebju Enote za pozne posledice, ki obravnava osebe, ki so preživele raka v otroštvu in mladostništvu. Lečeči onkologi v Enoti bodo imeli vpogled v vse pretekle podatke o določenem bolniku že med obravnavo, hkrati pa bo omogočeno sistematično beleženje novih ugotovitev, sproti ob obravnavi ali za nazaj. Sestavljen je iz treh sklopov.

Podatki o obiskih v Enoti za ugotavljanje poznih posledic raka

Omogočili smo možnost brezpapirnega beleženja vseh ambulantnih obiskov bolnikov s podatki o datumu obiska, vrsti in opisu

obiska ter opravljenih preiskavah (tako na OIL kot iz napotitev drugim). Ker se določene preiskave opravljajo v rednih intervalih (npr. pri ogroženih kolonoskopija vsakih pet let, mamografija/magnetna resonanca dojk vsako leto ipd.), bodo imeli zdravniki pregled nad opravljenimi in predvidenimi preiskavami, hkrati pa bo omogočena analiza ustreznosti in pravočasnosti preiskav.

Podatki izpolnjenih vprašalnikov

Poseben sklop je namenjen elektronskemu beleženju določenih podatkov iz vprašalnikov, ki jih bolniki navadno prejmejo ob prvem obisku Enote za pozne posledice, kot so doživljanje prvega zdravljenja, izobrazba in zaposlitev, zakonski stan, interesi, razvade (npr. kajenje), družinska anamneza ter razvojna in reprodukcijska anamneza (rast, puberteta, menstruacija pri ženskah, rojstva otrok) in podobno. S tem bo imel lečeči onkolog iz Enote takoj ob pregledu na vpogled te podatke, če bi jih potreboval, saj je iskanje papirnatih vprašalnikov zamudno. Določene sklope vprašalnikov, kjer je to smiselno (npr. podatki o kajenju), bo lahko onkolog sedaj tudi sproti posodabljal, kar pri papirnatih obliki ni bilo možno.

Podatki o ugotovljenih poznih posledicah

V tem sklopu ločeno beležimo pojav (in čas do pojava) drugih novih rakov, somatskih posledic, psiholoških posledic in smrti zaradi poznih posledic. Skupaj z onkologi smo najprej oblikovali novo razvrščanje somatskih in psiholoških poznih posledic na način, ki poenostavi mednarodne primerjave, saj zaenkrat ni na razpolago uveljavljene mednarodne klasifikacije poznih posledic zdravljenja raka. Večina raziskovalcev uporablja svoje klasifikacije, ki navadno sledijo mednarodni klasifikaciji stranskih učinkov (CTCAE) (38), vendar so potrebne precejšnje prilagoditve, saj

ta ni najustreznejša za beleženje poznih posledic. Pri razvoju lastnega razvrščanja smo se zgledovali po klasifikacijah, ki so jih pri svojem delu uporabili vidni strokovnjaki s tega področja (39,40), vključujejo pa razvrstitev posameznih posledic po njihovi teži: ali so blage, zmerne, hude, življenjsko ogrožajoče oziroma so povzročile smrt. Registracija se lahko izvede prospektivno ali retrospektivno. Iz tako zasnovanega popisa poznih posledic bomo lahko izračunavali kazalnike bremena poznih posledic v populaciji, kot so npr. incidenca, prevalenca in umrljivost zaradi bolezni srca in ožilja, ter spremljali njihove dolgoročne trende in s tem omogočali ocenjevanje prizadevanj za zmanjševanje škodljivosti zdravljenja.

Modul za pozne posledice je trenutno v fazi testiranja uporabniške prijaznosti. V pripravi je še informacijska rešitev za samodejni izpis povzetka zdravljenja iz KrOt (tako imenovani potni list za preživele, namenjen tako onkologom kot bolnikom, če se preselijo v tujino in potrebujejo te podatke zaradi spremljanja) in priporočenih preiskav v okviru sledenja poznih posledic ter s tem določenemu bolniku prilagojen načrt spremljanja. Pripravili bomo algoritem, ki bo na podlagi vhodnih podatkov KrOt o vrsti bolezni, starosti ob diagnozi, prejetem zdravljenju (vrsta in doze zdravil, obsevanje) in drugih pomembnih značilnostih izpisal priporočen načrt za zgodnje odkrivanje poznih posledic ter bo lahko v oporo zdravnikom pri odločanju o potrebnih napotitvah na preiskave tudi v primeru selitve v tujino.

5. ZAKLJUČEK

KrOt izpolnjuje poslanstvo Registra raka in sledi ciljem DPOR o izboljšanju podatkov o zbolelih z rakom z namenom izboljšanja kakovosti njihovega življenja. Želimo si, da bi KrOt čimprej zaživel v polnem obsegu in se s povratnimi informacijami uporabnikov izpopolnjeval ter prispeval k večji varnosti in kakovosti obravnave otrok in mladostnikov z rakom ter odraslih, ki so preboleli raka v otroštvu. Kakovostni podatki bodo spodbujali raziskovalce, ki bi želeli podatke uporabiti za namen poglobljanja znanja o rakah te skupine ter njihovih posledicah, nenazadnje pa stremimo tudi k boljši informiranosti odločevalcev, ki lahko podatke uporabijo za usmerjanje razvoja na področju obvladovanja raka v otroštvu in mladostništvu.

LITERATURA

1. Moravec Berger D, ur. Mednarodna klasifikacija bolezni in sorodnih zdravstvenih problemov za statistične namene: MKB-10. 10. revizija. Ljubljana: Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije; 1995.
2. Zadnik V, Žagar T. SLORA: Slovenija in rak [spletna stran na internetu]. Epidemiologija in register raka. Onkološki inštitut Ljubljana. Pridobljeno 31. 3. 2022 s spletne strani: <http://www.slora.si/>.
3. Steliarova-Foucher E, Fidler MM, Colombet M, Lacour B, Kaatsch P, Piñeros M, et al. Changing geographical patterns and trends in cancer incidence in children and adolescents in Europe, 1991–2010 (Automated Childhood Cancer Information System): a population-based study. *The Lancet Oncology*. 2018 Sep 1;19(9):1159–69.
4. Greaves M. The 'delayed infection' (aka 'hygiene') hypothesis for childhood leukaemia. Rook GAW, editor. *The Hygiene Hypothesis and Darwinian Medicine*. 2009 Dec 17;239–55.
5. Late Effects of Treatment for Childhood Cancer (PDQ(R)): Health Professional Version. In Bethesda (MD); 2020.
6. Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, Kawashima T, Hudson MM, Meadows AT, et al. Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer. *The New England journal of medicine*. 2006;355(15):1572–82.
7. Choi DK, Helenowski I, Hijiya N. Secondary malignancies in pediatric cancer survivors: Perspectives and review of the literature. *International Journal of Cancer*. 2014 Oct 15;135(8):1764–73.
8. Mader L, Michel G, Roser K. Unemployment Following Childhood Cancer. *Deutsches Arzteblatt international*. 2017 Nov 24;114(47):805–12.
9. Boman KK, Lindblad F, Hjern A. Long-term outcomes of childhood cancer survivors in Sweden: A population-based study of education, employment, and income. *Cancer*. 2010 Mar 1;116(5):1385–91.
10. Font-Gonzalez A, Feijen E (Lieke), Sieswerda E, van Dulmen-den Broeder E, Grootenhuis M, Maurice-Stam H, et al. Social outcomes in adult survivors of childhood cancer compared to the general population: linkage of a cohort with population registers. *Psycho-Oncology*. 2016 Aug 1;25(8):933–41.
11. Kremer LCM, Mulder RL, Oeffinger KC, Bhatia S, Landier W, Levitt G, et al. A worldwide collaboration to harmonize guidelines for the long-term follow-up of childhood and young adult cancer survivors: a report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. *Pediatric blood & cancer*. 2013;60(4):543–9.
12. Late Effects of Childhood Cancer task force of Dutch Childhood Oncology group. Guidelines for follow-up in survivors of childhood cancer 5 years after diagnosis. Part 1. 1. Den Haag: DCOG / SKION, 2010.
13. Children's Oncology Group. Long-term follow up guidelines for survivors of childhood, adolescent and young adult cancers [e-knjiga]. Version 5.0. Oct 2018. Pridobljeno s spletne strani: http://www.survivorshipguidelines.org/pdf/2018/COG_LTFU_Guidelines_v5.pdf.
14. van Kalsbeek RJ, van der Pal HJH, Kremer LCM, Bardi E, Brown MC, Effeny 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.

15. Armenian SH, Hudson MM, Mulder RL, Chen MH, Constine LS, Dwyer M, et al. Recommendations for cardiomyopathy surveillance for survivors of childhood cancer: a report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. *The Lancet Oncology*. 2015 Mar 1;16(3):e123–36.
16. van Dorp W, Mulder RL, Kremer LCM, Hudson MM, van den Heuvel-Eibrink MM, van den Berg MH, et al. Recommendations for Premature Ovarian Insufficiency Surveillance for Female Survivors of Childhood, Adolescent, and Young Adult Cancer: A Report From the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group in Collaboration With the. *Journal of Clinical Oncology*. 2016 Jul 25;34(28):3440–50.
17. Skinner R, Mulder RL, Kremer LC, Hudson MM, Constine LS, Bardi E, et al. Recommendations for gonadotoxicity surveillance in male childhood, adolescent, and young adult cancer survivors: a report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group in collaboration with the PanCareSurFup Consort. *The Lancet Oncology*. 2017 Feb 1;18(2):e75–90.
18. Clement SC, Kremer LCM, Verburg FA, Simmons JH, Goldfarb M, Peeters RP, et al. Balancing the benefits and harms of thyroid cancer surveillance in survivors of childhood, adolescent and young adult cancer: Recommendations from the international Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group in collaboration with the P. *Cancer Treatment Reviews*. 2018;63:28–39.
19. Mulder RL, Kremer LCM, Hudson MM, Bhatia S, Landier W, Levitt G, et al. Recommendations for breast cancer surveillance for female survivors of childhood, adolescent, and young adult cancer given chest radiation: a report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. *The Lancet Oncology*. 2013 Dec 1;14(13):e621–9.
20. Clemens E, van den Heuvel-Eibrink MM, Mulder RL, Kremer LCM, Hudson MM, Skinner R, et al. Recommendations for ototoxicity surveillance for childhood, adolescent, and young adult cancer survivors: a report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group in collaboration with the PanCare Consortium. *The Lancet Oncology*. 2019;20(1):e29–41.
21. Freyer DR. Transition of care for young adult survivors of childhood and adolescent cancer: rationale and approaches. *Journal of clinical oncology*. 2010 Nov 10;28(32):4810–8.
22. Hjorth L, Haupt R, Skinner R, Grabow D, Byrne J, Karner S, et al. Survivorship after childhood cancer: PanCare: A European Network to promote optimal long-term care. *European Journal of Cancer*. 2015;51(10):1203–11.
23. Jereb B. Model for long-term follow-up of survivors of childhood cancer. *Medical and pediatric oncology*. 2000;34(4):256–8.
24. Macedoni-Lukšič M, Jereb B, Todorovski L. Long-Term Sequelae in Children Treated for Brain Tumors: Impairments, Disability, and Handicap. *Pediatric Hematology and Oncology*. 2003 Jan 1;20(2):89–101.
25. Zaletel LZ, Bratanič N, Jereb B. Gonadal Function in Patients Treated for Leukemia in Childhood. *Leukemia & Lymphoma*. 2004 Sep 1;45(9):1797–802.
26. Velensek V, Mazic U, Krzisnik C, Demsar D, Jazbec J, Jereb B. Cardiac damage after treatment of childhood cancer: A long-term follow-up. *BMC Cancer*. 2008;8:1–8.
27. Jazbec J, Ećimović P, Jereb B. Second neoplasms after treatment of childhood cancer in Slovenia. *Pediatric Blood and Cancer*. 2004;42(7):574–81.
28. Jereb B, Korenjak R, Kržišnik C, Petričgrabnar G, Zadavec-Zaletel L, Anzic J, et al. Late sequelae in children treated for brain tumors and leukemia. *Acta Oncologica*. 1994;33(2):159–64.
29. Zaletel LZ, Bratanič N, Jereb B. Gonadal function in patients treated for Hodgkin's disease in childhood. *Radiology and oncology*. 2010 Sep;44(3):187–93.
30. Cesen Mazic M, Reulen RC, Jazbec J, Zadavec Zaletel L. Trends in treatment of childhood cancer and subsequent primary neoplasm risk. *Radiol Oncol*. 2022 Aug 14;56(3):380–9.
31. Terceļj M, Zaletel L, Jereb B. Late pulmonary sequelae after treatment of childhood cancer. *Paediatrics Today*. 2014.
32. International classification of diseases for oncology (ICD-O) [e-knjiga]. 3rd ed., 1st revision. ICD-O. Geneva: World Health Organization; 2013. Pridobljeno s spletne strani: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/96612>.
33. Imbach P, Kühne T, Arceci RJ, editors. *Pediatric oncology. A comprehensive guide*. 3rd ed. Cham: Springer; 2014.
34. Little J. *Epidemiology of childhood cancer*. IARC Scientific Publications No. 149 [e-knjiga]. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 1999. Pridobljeno s spletne strani: <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Iarc-Scientific-Publications/Epidemiology-Of-Childhood-Cancer-1999>.
35. Steliarova-Foucher E, Stiller C, Lacour B, Kaatsch P. *International Classification of Childhood Cancer*. 3rd ed. *Cancer*. 2005 Apr 1;103(7):1457–67.
36. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C. *TNM classification of malignant tumours*. 8th ed. Hoboken: John Wiley & Sons; 2017.
37. Gupta S, Aitken JF, Bartels U, Brierley J, Dolendo M, Friedrich P, et al. Paediatric cancer stage in population-based cancer registries: the Toronto consensus principles and guidelines. *The Lancet Oncology*. 2016 Apr 1;17(4):e163–72.
38. Common Terminology Criteria for Adverse Events. (CTCAE) [e-knjiga]. Version 5.0. U.S. department of health and human services, 2017. Pridobljeno s spletne strani: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_reference_5x7.pdf
39. 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. *Lancet*. 2017 Dec 9;390(10112):2569–82.
40. Hudson MM, Ehrhardt MJ, Bhakta N, Baassiri M, Eissa H, Chemaitilly W, et al. Approach for Classification and Severity Grading of Long-term and Late-Onset Health Events among Childhood Cancer Survivors in the St. Jude Lifetime Cohort. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 2017 Apr 30;26(5):666–74.

© Avtor(ji). To delo je objavljeno pod licenco Creative Commons Priznanje avtorstva 4.0.

© The author(s). This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0. International License (CC-BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>