

SLOVENSKO ZDRAVNIŠKO DRUŠTVO

KANCEROLOŠKO ZDRUŽENJE

ONKOLOŠKI INŠTITUT V LJUBLJANI

in

ZVEZA SLOVENSkih DRUŠTEV ZA BOJ PROTI RAKU

# 13. ONKOLOŠKI VIKEND

ZBORNIK

## RAK PRI OTROCIH

Hotel JAMA

Postojna, 17. in 18. april 1998

**Pokrovitelja prireditve**

---

Fondacija "Docent dr. J. Cholewa"  
Glaxo Wellcome Export Ltd.



SLOVENSKO ZDRAVNIŠKO DRUŠTVO

KANCEROLOŠKO ZDRUŽENJE

ONKOLOŠKI INŠTITUT V LJUBLJANI

in

ZVEZA SLOVENSKIH DRUŠTEV ZA BOJ PROTI RAKU

# 13. ONKOLOŠKI VIKEND

ZBORNIK

## RAK PRI OTROCIH

Hotel JAMA

Postojna, 17. in 18. april 1998

**Pokrovitelja prireditve**

---

Fondacija "Docent dr. J. Cholewa"  
Glaxo Wellcome Export Ltd.

Recenzenta:

prof. dr. Meta Drganc, dr. med.

doc. dr. Matjaž Zwitter, dr. med.

Na podlagi mnenja Ministrstva za kulturo Republike Slovenije št. 415-111/98 z dne 10. 2. 1998 šteje zbornik 13. Onkološkega vikenda med proizvode za katere se plačuje 5 % davek od prometa proizvodov.

CIP - Kataložni zapis o publikaciji  
Narodna in univerzitetna knjižnica, Ljubljana

616-006-053.2(063)

ONKOLOŠKI vikend (13 ; 1998 ; Postojna)

Rak pri otrocih : zbornik / 13. onkološki vikend, Hotel Jama, Postojna, 17. in 18. april 1998 ; [organizatorji] Slovensko zdravniško društvo, Kancerološko združenje [in] Onkološki inštitut v Ljubljani in Zveza slovenskih društev za boj proti raku ; [urednik B. Jereb ... et al.]. - Ljubljana : Slovensko zdravniško društvo, Kancerološko združenje : Onkološki inštitut : Zveza slovenskih društev za boj proti raku, 1998

1. Gl. stv. nasl. 2. Jereb, Berta 3. Slovensko zdravniško društvo. Kancerološko združenje 4. Onkološki inštitut (Ljubljana) 5. Zveza slovenskih društev za boj proti raku

73810176

## VSEBINA

KAJ SO NAS NAUČILI BOLNI OTROCI Berta Jereb .....	7
ZNAKI RAKA PRI OTROKU Jožica Anžič .....	16
VLOGA CITOPATOLOGIJE PRI OTROŠKIH TUMORJIH Marija Us-Krašovec .....	23
KAJ LAHKO PATOLOG POVE O RAKU PRI OTROKU? Rastko Golouh .....	25
ULTRAZVOČNA SLIKOVNA DIAGNOSTIKA ABDOMINALNIH TUMORJEV PRI OTROCIH Simona Jereb, Anton Kenig .....	29
ULTRAZVOČNO VODENE TANKOIGELNE CITOLOŠKE BIOPSIJE OTROŠKIH TUMORJEV Franc Guna, Miljeva Renner, Tomaž Vargazon .....	35
ZDRAVLJENJE S KEMOTERAPIJO Jožica Anžič, Majda Benedik-Dolničar .....	40
PODPORNO ZDRAVLJENJE OTROK PRI ZDRAVLJENJU RAKA Majda Benedik-Dolničar .....	50
VLOGA RADIOTERAPIJE V ZDRAVLJENJU OTROK Z MALIGNIMI OBOLENJI Borut Kragelj .....	58
KIRURŠKO ZDRAVLJENJE TUMORJEV PRI OTROCIH Bojan Tršinar .....	63
SLEDENJE KASNIH POSLEDIC ZDRAVLJENJA RAKA PRI OTROCIH Lorna Zadavec-Zaletel .....	67

KASNE ENDOKRINOLOŠKE POSLEDICE ZDRAVLJENJA RAKA PRI OTROCIH Nina Bratanič .....	74
NEVROLOŠKE KASNE POSLEDICE PRI OTROCIH, KI SO BILI ZDRAVLJENI ZARADI MOŽGANSKEGA TUMORJA Marta Macedoni-Lukšič .....	81
SEKUNDARNE MALIGNE NEOPLAZME PO ZDRAVLJENJU MALIGNE BOLEZNI V OTROŠTVU Janez Jazbec .....	86
SISTEMSKI POGLED NA IZKUŠNJO RAKA IN ZDRAVLJENJA V OTROŠTVU Roman Korenjak .....	92
PRIMER 1 Veronika Velenšek-Prestor .....	96
PRIMER 2 Marta Dremelj .....	98

## **Spoštovane kolegice in kolegi,**

*V zborniku smo vam želeli prikazati bistvena poglavja iz otroške onkologije. Verjetno boste opazili, da se naše delo prepleta, da smo nekakšna družina, ki stalno sodeluje, da eden sam skoraj nikoli ne zadostuje za ozdravljenje otroka.*

*Kako naše delo praktično poteka? Otroci z rakom so hospitalizirani na Hematološko-onkološkem oddelku otroške klinike, ali v Kliničnem centru kadar so operirani, obsevajo pa se na Onkološkem inštitutu. Za približno 60 obolelih otrok z rakom je na razpolago 28 postelj, mnogi pa se zdravijo ambulantno. Enkrat tedensko se skupina redno srečuje za posvet o vsakem na novo sprejetem bolniku in pa o tistih, kjer je prišlo med zdravljenjem do zapleta ali pa do ponovitve bolezni. Redno sodelujejo pediatrični onkologi in radioterapevti-onkologi, občasno tudi kirurg, nevrokirurg, ortoped, okulist in drugi.*

*Po končanem zdravljenju so otroci sledeni v ambulanti na otroški kliniki, ko odrastejo pa nadaljujejo sledenje v ambulanti za kasne posledice na onkološkem inštitutu. Tudi tam sodeluje tim onkologov in radioterapevtov, psiholog, endokrinolog in specialisti drugih strok.*

*V timu se učimo drug od drugega, za tako sodelovanje bi želeli pridobiti čim več kolegov. Stiki med kolegi različnih strok so gotovo najplodnejši način učenja v korist bolnika. Zato ste k tem posvetom povabljeni vsi, ki imate možnost in voljo prispevati svoje izkušnje in nas spoznati pri delu.*

*Postojna, 17. 4. 1998*

*Berta Jereb*





# KAJ SO NAS NAUČILI BOLNI OTROCI

Berta Jereb

## ***Izvleček***

*Rak pri otrocih je redka bolezen. Otroci ozdravljeni od raka imajo še dolgo življenje pred seboj, in posledica tega je, da bo že v enem desetletju več kot odstotek mladih delovnih ljudi, ki so preživelih raka. 1992 je bil na od 1000 oseb med 15 in 45 letom en nekdanji bolnik z rakom. Leta 2000 bo to en od 900 in leta 2010 bo verjetno že en od 250. Ti mladi bolniki, sedaj ozdravljeni, so nas naučili marsikaj pomembnega. Napredek v genetiki, v multidisciplinarnem zdravljenju in kliničnih raziskavah s stalnim sledenjem otrok, ozdravljenih od raka, so pomembni, zlasti še, ker se je tudi kakovost preživetja izboljšala. Če danes pogledamo skupino otrok, ki so ozdravljeni od raka v zadnjem desetletju, so to mladoletniki in odrasli, ki se vključujejo v našo družbo. Vanjo vnašajo s svojimi edinstvenimi izkušnjami strpnost do drugačnih in smisel za sodelovanje, lastnosti, ki jih naša družba potrebuje. To so pokazale naše študije, pa tudi to, da ti ljudje potrebujejo našo pomoč pri uveljavljanju v družbi, predvsem zaradi emocionalnih posledic bolezni in zdravljenja. Ni dvoma, da so vsi napor, ki jih vlagamo v izboljšanje preživetja in v kakovost življenja, bogato poplačani s tistimi nekdanjimi bolniki, ki bogatijo našo družbo, če pogledamo njih same ali pa tudi otroke, ki so se rodili materam in očetom, ki so preživelih raka. Vsa ta dragocena poglavja, ki smo se jih naučili od otrok, so zgodba, za katero smo jim lahko hvaležni.*

## ***Abstract***

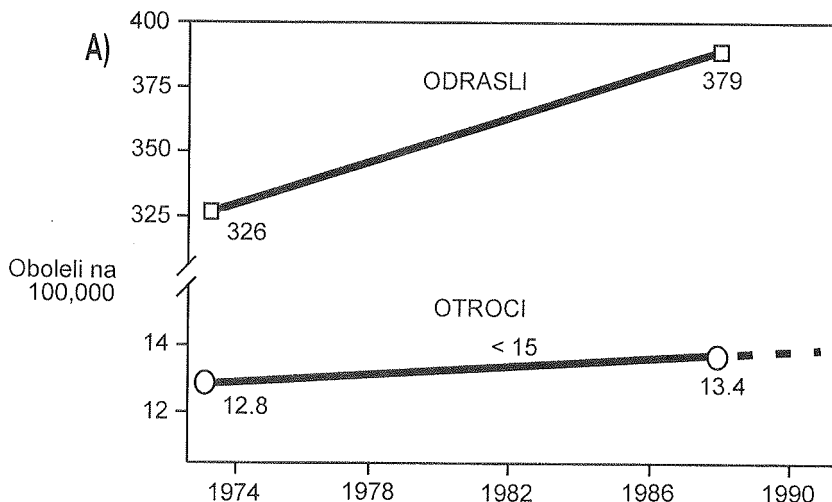
*Cancer in children is rare. The children cured of cancer still have a long life to live and 1% of the working population will be cancer survivors; in 1992, 1/900 and in 2010 probably already 1/250 people. From cured cancer patients we have learnt many important lessons. Progress in genetics, multidisciplinary management, clinical research, and regular follow ups are important for the improvement in survival rates and the quality of life of children cured of cancer. Their unique experience and tolerance towards other different individuals render these former cancer survivors an important integral part of our society. This we could confirm with our studies of late effects, but it is also true that they need our help, especially because of the effects of cancer treatment on their emotional performances. There is no doubt that the efforts for improvement of the survival rates and quality of life are highly rewarding when we look at the former patients and the children of mothers and fathers who are cancer survivors. All the precious lessons that we have learnt from those children make a story for which we should be grateful.*

## Uvod

V naši stroki pričakujemo, da se največ naučimo od naših učiteljev. Ker pa je otroška onkologija še mlada stroka, z mnogimi ugankami in vprašanji, smo se v zadnjih desetletjih največ naučili od bolnikov samih, to je od bolnih otrok. Kljub temu, da se otroška maligna obolenja razlikujejo od tistih pri odraslih po biologiji, po histološkem tipu in po načinu zdravljenja, je mnogo stvari, ki smo jih opazili pri zdravljenju otrok z rakom, možno upoštevati tudi pri odraslih.

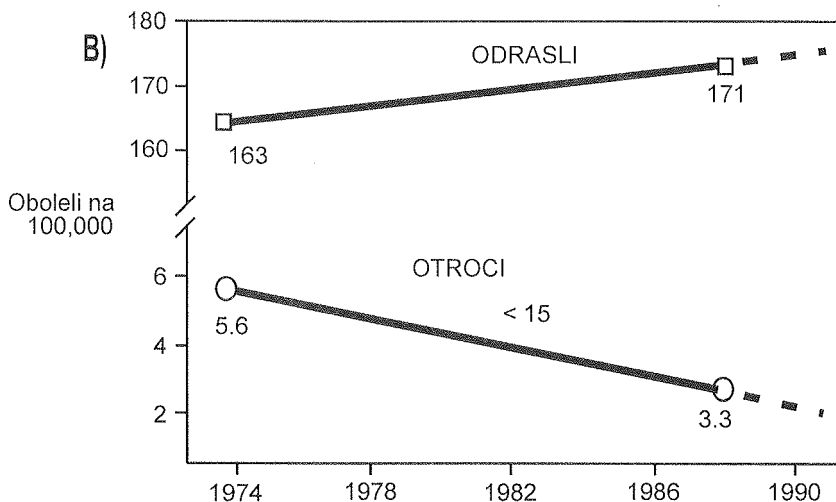
Prvo tako opažanje, ki nas usmerja, da nekatere izkušnje pri otroških tumorjih prenesemo na zdravljenje pri odraslih, je primerjava pogostnosti in umrljivosti zaradi raka. Pogostnost malignih obolenj narašča pri otrocih in pri odraslih, vendar umrljivost zaradi raka narašča le pri odraslih, pri otrocih pa upada. Pogostnost raka pri otrocih, mlajših od 15 let, je narasla v letih 1973 do 1978 v ZDA za 4,5 odstotka, pogostnost obolevanja zaradi raka pri odraslih pa je v istem času narasla za 16 odstotkov. V istem časovnem obdobju je umrljivost pri odraslih narasla za 5,4 odstotkov med tem ko je umrljivost pri otrocih, mlajših od 15 let starosti, upadla kar za 38,2 odstotka (1). (slika 1 in slika 2)

**Slika 1** Pogostnost raka v ZDA  
Podatki SEER programa<sup>1</sup>



Izboljšanje preživetja pri otrocih je opaziti pri vseh oblikah otroškega raka in skupno preživetje vseh oblik malignih tumorjev pri otrocih je blizu 80- odstotna. Tako kot lahko opazimo razlike med otroci in odraslimi v pogostnosti raznih tumorjev, razlike gostiteljev in rezultatov zdravljenja, lahko opažamo tudi precej skupnega. Med temi so najpomembnejši: genetika, spoznavanje dobrih in slabih prognostičnih skupin, prirejeni načini zdravljenja in raziskave.

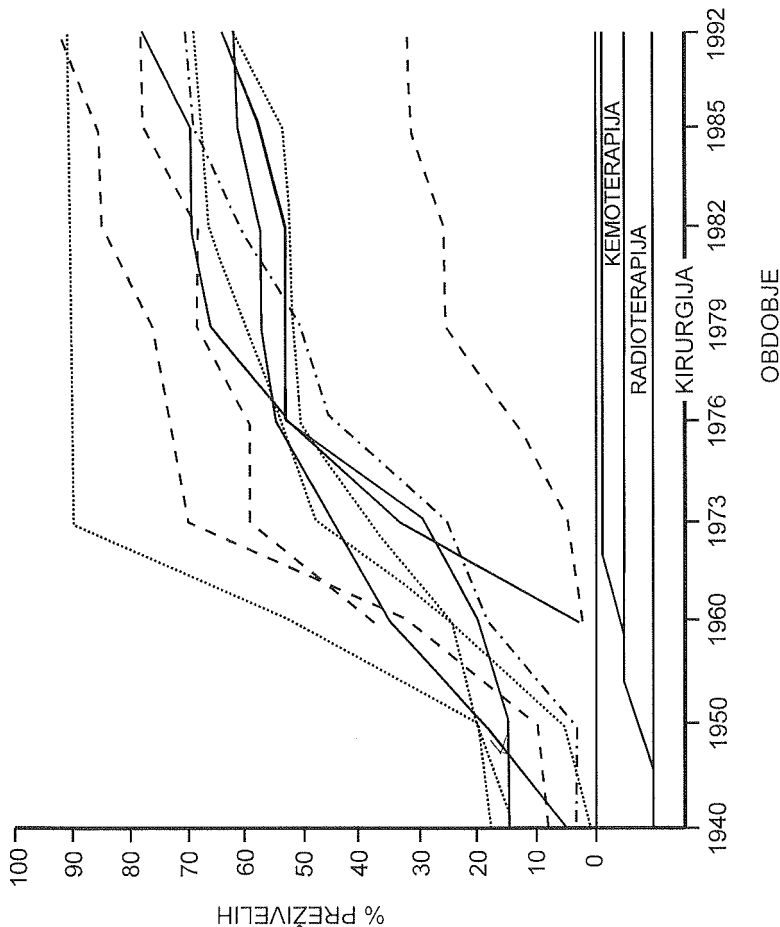
slika 2 Umrljivost zaradi raka v ZDA  
Podatki SEER programa<sup>1</sup>



## Genetika

Zelo možno je, da imajo vsi tumorji razlog za svoj nastanek v genetski osnovi. Na nastanek bolezni vplivajo genetski dejavniki in okolje, pri odraslih je bolj vplivno okolje, pri otrocih pa so bolj vplivni genetski dejavniki. Prototip otroškega tumorja, s pomočjo katerega danes razlagamo genetiko otroškega raka, je retinoblastom. Že pred več kot 25 leti je Knudson (2) predstavil svojo hipotezo, da gre za dominantno obliko dedovanja pri familiarnem retinoblastomu. Bolnik z retinoblastomom deduje okvarjen gen prizadetega starša, nek zunanji dejavnik pa okvari tudi normalni kromosom drugega starša. Pri sporadičnih oblikah tumorja pa naj bi prišlo do dveh somatičnih mutacij. Kasneje so odkrili okvaro kromosoma 13 q 14 pri bilateralnih retinoblastomih praviloma, včasih pa tudi pri sporadičnih tumorjih. V nadaljnjih raziskavah so Knudsonov model dveh recesivnih mutacij, ki naj bi vodile do okvare kromosoma, lahko dokazali. Že kmalu so opazovali pri preživelih bolnikih z retinoblastomom pogostnost osteosarkoma, zlasti pri familiarnem tipu retinoblastoma. Danes vemo tudi, da različni drugi tumorji vsebujejo abnormalnosti RB gena, na primer karcinom dojke, pljuč ali mehurja. Vemo, da je defekt RB gena lahko predispozicija za tumorje tudi v drugih tkivih. Ta opažanja tudi razložijo pogostnost sekundarnih tumorjev pri otrocih s familiarnim retinoblastomom; saj se pri okoli 90 odstotkov otrok z dedovanjem retinoblastomom v 30 letih po zdravljenju razvije sekundarni tumor. Zanimivo pa je, da ni povečanega tveganja za sekundarne tumorje pri otrocih z unilateralnim nefamilijarnim retinoblastomom in da približno dve tretjini sekundarnih malignih tumorjev pri otrocih, ki so se zdravili zaradi retinoblastoma, nastaneta na glavi, v obsevalnem predelu; tretjina pa oddal-

sljka 3 PREŽIVETJE OTROK, OBOLELIH ZARADI RAKA



jeno od glave in vratu. Za pojav sekundarnih tumorjev pri retinoblastomu so imeli za glavnega krivca radioterapijo, in to predvsem konvencionalno radioterapijo z rentgenom; vendar je postalo jasno, da je radioterapija le drugotnega pomena, kakšnega, pa še ni čisto pojasnjeno. Naučili smo se, iz zgodbe o retinoblastomu, da ni pri vseh otrocih, ki jih obsevamo zaradi retinoblastoma, tveganje za nastanek sekundarnega tumorja enako; ampak da je pri tistih z genetsko predispozicijo tveganje mnogo višje kot pri tistih, ki genetske predispozicije nimajo (3,4).

Zanimiva so tudi zapažanja familiarnega Li-Fraumeni sindroma raka (5). Prvo poročilo raziskovalcev, po katerih se ta sindrom imenuje, je opredelilo skupino otrok z rhabdomyosarkomom in mehkokivnim sarkomom, ki so bili bratje ali bratrance in so njihovi starši ali drugi sorodniki prav tako imeli maligne tumorje, kot so rhabdomyosarkom, osteosarkom, adrenokortikalni karcinom, glioblastom, pljučni karcinom in karcinom dojke. Našli so, da defekten gen, ki je osnova tej sicer redki genetski okvari, in sta ga opisala Li in Fraumeni, vsebuje tumor supresor gen p 53. Pri sindromu Li-Fraumeni je ta mutantna oblika p 53 gena autosomno dominantna. Trenutno se o tem zelo veliko piše ter raziskuje in čim več informacij dobivamo, tem bolj je ta zgodba o genu p 53 in njegovi vlogi v onkogenezi zapletena. Dognano je, da je pri bolnikih, ki imajo p 53 gen, tudi povečano tveganje, da zbolijo za rakom. Okrog 50 odstotkov teh oseb, ki niso jo gen p 53, bo v starosti okrog 30 let dobilo raka in 90 odstotkov pri 70 letih starosti. Ta podatek implicira poleg genetskih vprašanj tudi etična. Kot je nekdo rekel: »Družina Nilsonovih ima mutant p 53. So sicer prijazni ljudje ampak ne bi pa si želel, da se moja hči poroči z enim od njih«. Čeprav je Li-Fraumeni sindrom zelo redek, je pa pojav mutanta gena p 53 bolj razširjen tako med otroci s sarkomom kot tudi med odraslimi s karcinomom dojke. Tako je torej prva lekcijska, ki smo se je naučili iz genetike raka, zanimiva za otroke in za odrasle (6).

## **Opredelelitev prognostičnih skupin**

Zlasti pri otrocih želimo uspeh doseči s čim manj zdravljenja, zdravljenje torej skušamo čim bolj krojiti, se pravi, prirediti posameznemu otroku ali vsaj nekaterim skupinam. Z analizo večjih skupin otrok smo lahko opredelili »dobre« skupine bolnikov, za katere vemo, da manj zdraviti ni tvegano, in tiste »slabe« skupine bolnikov pri katerih vemo, da je potrebno za zdravljenje uporabiti vsa razpoložljiva sredstva. Razlika med dobro in slabo skupino bolnikov je močno izražena pri otrocih z nefroblastomom. Otroka, ki ima tumor v zgodnjem stadiju in z nizko rizičnim histološkim tipom, pozdravi samo operacija brez dodatnega zdravljenja. Nasprotno pa je ozdravljivost otrok, ki imajo tumor v bolj razširjenem stadiju in z visoko rizičnim histološkim tipom, tudi z operacijo, obsevanjem in agresivno kombinacijo kemoterapevtikov le 50 odstotna (7).

Podoben primer imamo tudi pri otrocih z nevroblastomom. Otroka s tumorjem v zgodnjem stadiju, ki se ga da popolnoma odstraniti; pozdravimo s samo kirurgijo. Od tistih z razširjenim tumorjem pa z razpoložljivimi sredstvi, med katerimi sta tudi presaditev kostnega mozga in obsevanje vsega telesa, pozdravimo le okrog četrtno bolnikov. Na srečo je takih otrok, pri katerih smo tudi z vsemi razpoložljivimi sredstvi brez moči, vse manj. Za te bolnike se še iščejo in uvajajo novi načini zdravljenja.

## Zdravljenje raka pri otrocih

Najbolj uspešno zdravljenje praktično vseh otrok z rakom je načrtovano, kombinirano zdravljenje, ki vključuje vse tri glavne metode, to je kirurgijo, obsevanje in kemoterapijo. Prva rutinska uporaba adjuvantne terapije, na primer kemoterapije, je bila pri otrocih. Ta način je prinesel revolucijo v rezultatih zdravljenja otrok z embrionalnimi tumorji in limfomi. Potem se je razširil na onkologijo pri odraslih, predvsem pri karcinomu dojke, pri limfomih in tumorjih kličnih celic. Skoraj brez izjeme je kombinirano zdravljenje bolj uspešno kot zdravljenje z eno samo metodo. Primerov v otroški onkologiji za uspešnost kombiniranega zdravljenja je mnogo. Ne gre le za uspešnost, izraženo v statistiki preživetja, ampak tudi za kakovost življenja. Pri otrocih, ki imajo pred sabo še dolgo življenjsko dobo, je tveganje za kasne učinke zdravljenja veliko, zato so se pediatri onkologi posebno trudili, da bi se izognili kasnim posledicam zdravljenja; da bi bilo čim manj vidnih posledic zdravljenja in da bi bile funkcije prizadetih organov ohranjene.

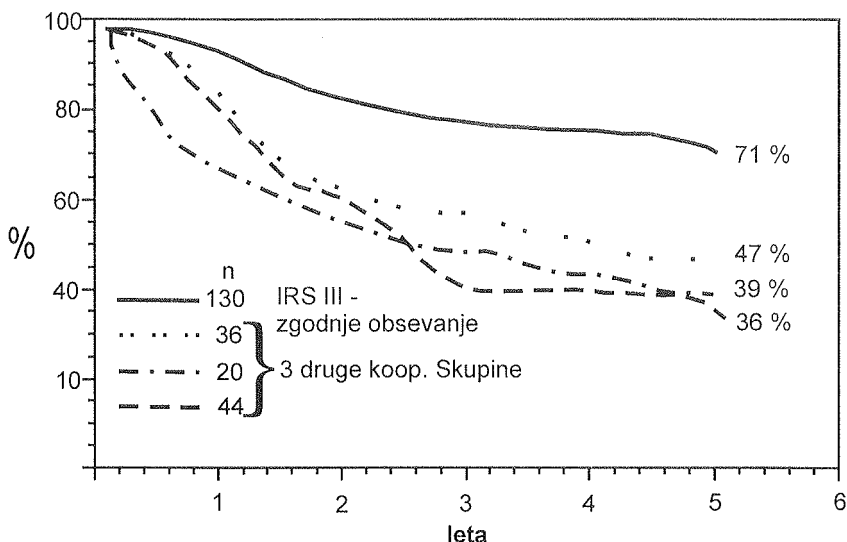
Če bi radi prikazali statistične podatke o učinkih izboljšane terapije, si moramo pomagati z veliko skupino bolnikov. Velike skupine otrok z rakom so opazovane le v velikih deželah in s sodelovanjem številnih centrov. V ZDA je več kot 90 odstotkov otrok vključenih v razne kooperativne študije, ena od teh se imenuje IRS (Inter group rbdomiosarkoma study) in vključuje veliko večino otrok z embrionalnim rbdomiosarkomom. Če spremljamo njihove podatke več desetletij, vidimo izboljšanje rezultatov zdravljenja, izraženo v preživetju in tudi v ohranitvi funkcije organa, na primer mehurja (9). Z vključevanjem mladih bolnikov v študijo in analizo rezultatov ter izboljšavami zdravljenja s tem, da se lahko kombinirajo tri metode na različne načine; z uvedbo neoadjuvantne kemoterapije, sta se izboljšala ne samo preživetje ampak tudi kakovost življenja.

Drug tak primer je lahko prikazan za bolnike v isti IRS skupini, ki so imeli parameningealni rbdomiosarkom, to je rizična skupina rbdomiosarkoma otrok v predelu glave z nevarnostjo invazije v meninge. V teh primerih se je pokazalo, da sta način kombiniranja in zaporedje uporabe različnih metod lahko bistvenega pomena za preživetje, da je uspešno uvesti ob primarni kemoterapiji obsevanje čim prej. (slika 4)

Tretja lekcija, ki smo se je torej naučili iz otroških tumorjev, bi bila predvsem ta, da se zdravljenje načrtuje v timu, da sta prava kombinacija in zaporedje zdravljenja zelo pomembna za končni učinek tako preživetja kot tudi za kakovost zdravljenja. Tudi ta spoznanja smo prenesli na onkologijo pri odraslih, saj se neadjuvantna kemoterapija vedno bolj uporablja pri malignih tumorjih odraslih, na primer pri tumorjih glave in vratu, pri karcinomu dojke in celo karcinomu pljuč. Vsekakor se ni mogoče izogniti pomembnosti tega, da vsi specialisti onkologi, ki otroka zdravijo, tesno sodelujejo, izmenjujejo svoja mnenja, izkušnje, načrtujejo in si prizadevajo, da se rezultati stalno izboljšujejo. Tako zdravljenje je možno le v centrih, zlasti pa je to še važno za dežele, kot je Slovenija, kjer je bolnikov malo, kjer se izkušnje z leti le počasi nabirajo.

Vendar nobeni rezultati in nobeni statistični podatki ne morejo povsem nadomestiti osebnih izkušenj. Ker smo majhna dežela in rabimo več časa, da pride-

slika 4 5-letno preživetje 230 otrok s parameningealnimi rhabdomyosarkomom



mo do osebnih izkušenj, je zelo pomembno, da zato opazujemo naše bolnike čim bolj natančno in da z analizo posebnosti, izjem in nenavadnostmi, prispevamo na svoj način k napredku pediatrične onkologije.

### Kooperativne študije

Kooperativne skupine v Evropi v ZDA so imele velik delež pri uspehih pediatrične onkologije. Redki otroški tumorji so se centralizirali, citološke klasifikacije tumorjev in stadiji so postali bolj klinično smiselni, boljša osnova za zdravljenje; s podatki iz randomiziranih kliničnih serij smo lahko zdravljenje vedno bolj prilagajali posameznemu bolniku. S sodelovanjem različnih skupin smo lahko prišli do izkušenj dokaj hitro in jih na široko uporabljali tudi v Sloveniji (10). V Sloveniji imamo letno okrog 50 otrok, ki zbolijo zaradi raka različnih oblik. V eni življenjski dobi se ne bi dovolj naučili, če bi se posluževali le lastnih izkušenj (13).

Primer, kjer je prišlo do izboljšanja preživetja zaradi vedno bolj »krojenega« zdravljenja, so Klinične študije nefroblastoma v SIOP-u (Société Internationale d'Oncologie Pédiatrique), v katerih so vključeni tudi otroški onkologi v Sloveniji. Že v retrospektivni študiji je bilo dokazano, da je preoperativno obsevanje bistvenega pomena za preživetje pri bolj razširjenih tumorjih, sčasom se je pa pokazalo, da je tudi preoperativna kemoterapija ravno tako učinkovita kot preoperativno obsevanje. V nadaljnjih študijah je bilo vedno bolj opuščano obsevanje, ki je eden izmed vzrokov za kasne posledice, kljub temu pa je preživetje stalno naraščalo (7).

Posluževali smo se torej izkušenj kooperativnih študij, v katere se sicer nismo dovolj vključevali, s katerimi smo žal premalo sodelovali, uporabili pa smo njihove rezultate. Ni zanemarljivo, da smo v koraku z velikimi deželami. Tudi v ZDA poudarjajo, da je rak pri otrocih redka bolezen, saj je manj kot odstotek vseh rakastih bolezni pri otrocih. Zato so se praktično vsi centri v ZDA ali blizu 90 odstotkov otrok z rakom vključili v razne študije in skupine. To, da je otroški rak redek, je sililo pediatrične onkologe delati v večjih skupinah, da bi prišli do izkušenj, kar je verjetno tudi eden od razlogov za uspeh v pediatrični onkologiji. Zato je umestno vprašanje, ali bi morda tak način dela in več kooperativnih študij tudi pri odraslih bolnikih z rakom izboljšali rezultate zdravljenja. V ZDA je več kot 80 odstotkov otrok zdravljenih v kooperativnih skupinah za izmenjavo izkušenj, vendar sta vključena v take in podobne študije samo 2 odstotka odraslih. Rezultati zdravljenja pri otrocih so 80-odstotno preživetje, kar je mnogo več, kot pa je to pri odraslih bolnikih z rakom.

### **Raziskave - kasne posledice**

Med prvimi poročili o kasnih efektih so bila opazovanja na otrocih, zdravljenih zaradi Hodgkinove bolezni, kjer so že kmalu dosegli odlično preživetje, a zato opazili težke posledice kot: zavora rasti skeleta, sterilnost in sekundarni tumorji. Študije iz Stanforda so pokazale, kako volumen in odmerek obsevanja ter starost vplivajo na rast. Najhujše posledice so imeli otroci, ki so bili zdravljeni pred puberteto z obsevanjem vseh limfnih regij (TNI). Obsevanje, zlasti pelvisa, je povzročilo sterilnost in to pri približno 50 odstotkov dečkov. Kemoterapija po kombinaciji MOPP pa je imela za posledico več kot 80% sterilnosti pri fantih, s tem da so bile okvare gonad pri deklicah manj pogoste, z obsevanjem tudi okrog 50%, s kemoterapijo pa le okrog 10%. Sekundarne levkemije so se pojavile le po kemoterapiji v okrog 6%, pri samo obsevanih otrocih pa levkemij ni bilo. Kooperativna skupina, ki študira kasne posledice je poročala, da je v približno 20% prišlo do sekundarnih solidnih tumorjev v 20 letih po zdravljenju Hodgkinove bolezni. Od teh so bili najbolj pogosti karcinomi dojke, sarkomi, kostni sarkomi in tudi drugi karcinomi, ščitnični na primer. Ščitnični karcinom je bil najden tudi pri pacientih, pri katerih je bila doza na ščitnico nizka, v glavnem pa so bili solidni tumorji bolj pogosti pri tistih, ki so imeli visoke doze obsevanja ali pa predispozicijo za maligni tumor (11).

Pri nas smo doslej registrirali 34 otrok s sekundarnim tumorjem (12).

Ker so okvare rasti, sterilnost in sekundarni maligni tumorji zelo težke posledice, se je zdravljenje Hodgkinove bolezni spremenilo. Danes se obsevajo le z nizkimi odmerki, z manjšim volumnom obsevanja in manj kemoterapije. Iz kemoterapije so opušteni tudi alkilirajoči agensi, ki so za take kasne posledice najbolj odgovorni. Preživetje se s tem ni zmanjšalo, še vedno je okrog 90%. Ista ustanova, ki je pred 20 leti poročala o tem odstotku kasnih posledic, danes s tem spremenjenim zdravljenjem s kombinacijo bolj konzervativne kemoterapije in bolj konzervativne radioterapije ne opazuje več sekundarnih malignih tumorjev pri primerljivih bolnikih.

Opazovali pa so druge težave, na primer zmanjšano funkcijo pljuč ali pa okvare srca po zdravljenju z antraciklini, tudi tu se iščejo varnejše alternative; tako so izboljšave zdravljenja stalen proces, da bi se čim bolj zmanjšalo tveganje za



kasne posledice. Vse to pa je možno le v sodelovanju mnogih centrov, saj je število bolnikov sicer premajhno za tako opazovanje.

Pri otroku danes ozdravljenje raka ni več dovolj, omogočiti mu je potrebno tudi kakovostno življenje. Ta cilj je vzbudil po svetu in pri nas študije kasnih učinkov pri otrocih, ki so se zdravili zaradi raka.

Na Onkološkem inštitutu imamo tako študijo že od leta 1986, od 1993 pa je organizirana s programom, v katerega so vključeni mladi raziskovalci in specialisti s posameznih področij iz Kliničnega centra in Pediatrične klinike. Sledimo »mladoletnike«, ki so se zdravili zaradi raka v otroški dobi, so najmanj 15 let stari in vsaj tri leta po končanem zdravljenju.

## Literatura

1. Ries LAG, Hankey BF, Miller BA, Harman AM, Edwards BK. Cancer statistics review 1973-1988. Bethesda: National Cancer Institute; 1991: NIH Publ No 91-2789.
2. Kundson AG. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. Proc Natl Acad Sci USA 1971; 86:820-3
3. Lee WH, Bookstein R, Hong F, Young LJ, Shew J-Y, Lee EY-HP. Human retinoblastoma susceptibility gene: cloning, identification, and sequence. Science 1987;235:1394-9
4. Abramson DH, Ellsworth RM, Kitchin FD, Tang G. Second nonocular tumors in retinoblastoma survivors. Ophthalmology 1984; 91:1351-5.
5. Li FP, FraumeniJF. Prospective study of a familial cancer syndrome. JAMA 1982;247:2692-4.6. Levine AJ. The role of p53 as a tumor suppressor in human cancers. Adv Oncol 1992; 8:3-9.
7. Jereb B, Burgers MV, Tournade M-F et al. Radiotherapy in the SIOP (International Society of Pediatric Oncology) nephroblastoma studies: a review. Med Pediat Oncol 1994; 22:221-7.
8. Castleberry RP. Neuroblastoma. Eur J Cancer 1997; 33:1430-8.
9. Raney RB, Gehan EA, Hays DM, Tefft M, Newton WA, Haberlen V et al. Primary chemotherapy with or without radiation therapy and/or surgery for children with localized sarcoma of the bladder, prostate, vagina, uterus and cervix: a comparison of the results in Intergroup Rhabdomyosarcoma Studies I and II. Cancer 1990; 66:2072-81.
10. Jereb B., Anžič J. Pediatric oncology in Slovenia. Pediat Hematol Oncol 1996; 14:401-4.
11. Sy Ortin TT, Shostak CA, Donaldson SS. Gonadal status and reproductive function following treatment for Hodgkin's disease in childhood: the Stanford experience. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1990; 19:873-80.
12. Anžič J., Jereb B. Secondary malignancies or late recurrences? Ann NY Acad Sci 1997; 824:229-31.
13. Incidenca raka v Sloveniji 1994. Ljubljana: Onkološki inštitut - Register raka za Slovenijo, 1997.

## **ZNAKI RAKA PRI OTROKU**

*Jožica Anžič*

### ***Izvleček***

*Rak je redka bolezen v otroštvu. Pozna prepoznavna ima lahko neugodne posledice za izid bolezni. Znaki otroških novotvorb so posledica tumorske bule in motenj, ki jih bula povzroči na okolnih zdravih tkivih. Izrodne celice lahko izločajo snovi, ki povzročijo sistemske znake bolezni. Opisani so klinični znaki najbolj pogostih vrst raka pri otroku. Nekatere podedovane motnje so povezane s povečanim tveganjem za nastanek raka. Tudi pri otrocih, ki so preboleli raka, je višja verjetnost nove novotvorbe. Zdravniki se morajo zavedati možnosti raka v otroštvu. Pri pregledu vsakega bolnika mora zdravnik poskušati najti razlago za bolezenske znake. Skrbna anamneza in pregled lahko pripomoreta k zgodnjemu odkritju bolezni.*

### ***Abstract***

*Cancers in children are rare diseases. A delayed recognition could have adverse effects on the outcome of the disease. Signs and symptoms of childhood malignancies are due to a tumor mass and its effect on surrounding normal tissues. Substances secreted by the neoplastic cells can produce systemic disturbances. Usual presenting clinical features of the most common childhood cancers are described. Some genetic disorders are associated with an increased risk of malignancy. The survivors of pediatric cancer also have an increased disposition for a second neoplastic disorder. Physicians must be aware of childhood cancer. In evaluating any patient the physician should try to find an explanation for his / her signs and symptoms. A careful history and examination could help for an earlier recognition of cancer.*

### **Uvod**

Rak pri otroku je redka bolezen in zdravnik v osnovni zdravstveni mreži bo zelo redko srečal onkološko bolnega otroka. Po drugi strani pa je rak pri otroku v zdravstveno razvitih deželah populacijsko pomembna bolezen, ker sodi med najpogostejše vzroke smrtnosti otrok. Prepozna prepoznavna boleznima ima lahko usodne posledice za izid zdravljenja.

Rak nima zanj specifičnih simptomov in znakov. Vidne bule so lahko tudi posledica vnetja, malformacija ali nedolžen tumor. Tudi sistemski paraneoplastični znaki novotvorbe niso specifični in so lahko izraz nerakavih bolezni.

### **Vzroki za simptome in znake raka**

#### ***Vidne bule***

Vidna bula je lahko opozorilni znak primarnega tumorja ali pa že predstavlja regionalne zasevke (povečane bezgavke) ali sistemske zasevke. Tumorji, ki po-

gosto opozore nase z nastankom vidne bule na površini telesa, so: maligni limfomi, tumorji mehkih tkiv, kostni tumorji, nekateri teratomi. Pri zunanjem pregledu otroka lahko pogosto opazimo oddaljene zasevke pri nevroblastomu (infiltracija orbite, podkožni zasevki). Nekateri limfomi in otroške levkemije tudi zasevajo v kožo. Akutna limfatična levkemija lahko povzroči povečanje testisov.

Nekateri tumorji, ki vzniknejo globoko v notranjosti telesa, hitro toliko narastejo, da razobličijo telesne obrise in vzbudijo sum na bolezen (npr. velik trebuh zaradi Wilmsovega tumorja, nevroblastoma ali hepatoblastoma).

### ***Moteno delovanje in poškodba zdravih tkiv zaradi ekspanzivne bule***

Simptomi in znaki, ki so posledica okvare zdravih sosednjih struktur, so odvisni od mesta bule in njene velikosti. Ni pomembno, ali jih povzročajo primarni tumor ali njegova metastaza, tudi vrsta tumorja ni pomembna.

Bolečina je pogost simptom, ki nastopi zaradi okvare sosednjih tkiv ob ekspanzivni tumorski rašči (npr. bolečine v kosteh pri akutnih levkemijah, glavoboli pri možganskih tumorjih, bolečine v trebuhu zaradi tam nastajajočega tumorja, bolečina pri kostnem raku).

Zaradi pritiska tumorja na možganske živce ali zaradi njihove neoplastične infiltracije se pojavijo izpadi v delovanju možganskih živcev. Zaradi ovire pretoka likvorja se pojavlja bruhanje.

Tumorji v orbiti ovirajo premike očesnega zrkla in povzročajo eksoftalmos.

Tumorji v mediastinumu povzročijo lahko klinično sliko sindroma zgornje votle vene zaradi motenj odtoka iz drenažnega področja te vene, tj. oteklino obraza, vratu in tudi zgornjih udov.

Intraluminalni B limfomi prebavi povzročajo prebavne motnje kot npr. obstipacijo ali celo subileus pri otroku, ki je imel poprej urejeno prebavo.

Razrast tumorja ob zadajšnji telesni steni v spinalni kanal ali epiduralni zasevki tumorja povzročijo žariščne nevrološke znake vključno z motnjami sfinktra sečnega mehurja in analnega sfinktra.

### ***Sistemske znake zaradi novotvorbe***

Sistemske znake in simptome, ki spremljajo raka, so pestri in številni. Ti znaki so posledica aktivacije citokinske mreže, patološke presnove zaradi tumorskih celic, specifičnih hormonov in hormonom podobnih snovi, ki jih izločajo tumorske celice. Tako npr. maligne limfome spremljajo tako imenovani B simptomi: vročina, hujšanje in pretirano znojenje. Z laboratorijskimi preiskavami lahko odkrijemo še pospešeno SR eritrocitov in anemijo.

Pri bolnikih z akutno limfatično levkemijo je lahko motena presnova kalcija s klinično izraženimi znaki hiperkalcemije.

Nevroblastom, nekateri jetrni tumorji, tumorji germinalnih celic in adrenalni tumorji izločajo hormone ali hormonom podobne snovi s sistemskim učinkom.

## **Znaki in simptomi pogostih vrst otroškega raka**

### ***Akutne levkemije***

Najpogostejša vrsta otroške levkemije je akutna limfatična levkemija, njena najpogostejša različica pa tako imenovani običajni tip otroške akutne levkemije.

je (po imunofenotipu ustreza nezrelim B celicam). Pojavlja se največ pri otrocih v starosti od treh do pet let (1). Zgodnji opozorilni znaki bolezni so zaradi pomanjkljive dejavnosti kostnega mozga in znaki zaradi širjenja bolezni znotraj kosti. Zaradi razvijajoče se anemije postaja otrok bled, nerazpoložen, manj telesno zmogljiv. Zaradi granulocitopenije pogosteje zboleva za okužbami. Končno se pojavijo tudi pikčaste krvavitve in modrice zaradi trombocitopenije. Bolezen pogosto spremljajo bolečine v skeletu, največ v spodnjih udih.

Biološko agresivnejše podvrste bolezni kot npr. levkemija T celičnega izvora in levkemije zrelih B celic opozorijo nase z drugačno klinično sliko. Zaradi hitre proliferacije tumorskih celic in njihovega ekstramedularnega kopičenja včasih težko ločimo, ali gre za razširjen limfom ali levkemijo. Govorimo o sindromu levkemije/limfoma (po definiciji govorimo o levkemiji, kadar maligne celice predstavljajo več kot 30 % celic z jedrom v kostnem mozgu). Na takšno bolezen pogosto opozorijo močno povečane bezgavke, simptomi zaradi povečane vranice in jeter ali sindrom zgornje votle vene. Izjemoma bolezen odkrijemo slučajno, npr. pregled hemograma zaradi banalne sočasne okužbe odkrije hudo levkocitozo in limfoblaste v diferencialni krvni sliki.

Zelo redko opozore najprej na bolezen znaki ekstramedularne levkemične infiltracije kot npr. enostransko povečanje mod ali priapizem pri dečkih.

Čeprav je leptomeningealna levkemična infiltracija ob diagnozi akutne limfatične levkemije pogosta, pa jo običajno ne spremljajo klinični simptomi in znaki.

Tudi akutna mieloična levkemija se lahko kaže z znaki zatajevanja funkcije zdravega kostnega mozga, včasih tudi z bolečinami v kosteh. Pri tej vrsti bolezni redkeje najdemo povečane bezgavke, lahko pa otipamo znatno povečano vranico ali jetra. Včasih bolezen spremljajo infiltrati v dlesnih, koži ali orbitalni klorom. Bolezen lahko spremljajo znaki nagnjenosti h krvavitvam, ne samo zaradi trombocitopenije ampak tudi zaradi koagulacijskih motenj, ki jih sproži mieloična levkemija.

### ***Maligni limfomi***

Ne-Hodkinovi maligni limfomi so pri otroku visoko maligne novotvorbe. Začetni simptomi/znaki ne-Hodgkinovih limfomov so odvisni od primarnega mesta bolezni in hitrosti maligne proliferacije. Bulo lahko zgodaj opazimo, če neoplastična preobrazba nastopi v periferni bezgavki.

Primarno mesto limfoma in hitrost rasti sta pogosto povezana z imunofenotipom limfoma. T celični limfomi s hitro rastočim mediastinalnim tumorjem lahko zgodaj ogroze življenje zaradi pritiska na zgornjo votlo veno ali zaradi dihalne stiske.

B celični limfomi pogosto začno na mestih, ki so že fiziološko bogata z B celicami, tj. na sluznicah zgornjih dihal, žrela in ustne votline ter v votlih prebavnih organih trebuha. B limfomi v nazofarinksu zapirajo pot zraku skozi nos, povzročajo dihanje skozi usta in nočno smrčanje otroka, lahko tudi krvav izcedek iz nosnic. Limfomske mase iz obnosnih votlin lahko infiltrirajo v orbito ali razobličijo obraz. Zaradi limfoma se lahko začno majati in izpadati zobje. Primarni limfomi tonzil in parafaringealni limfomi lahko motijo požiranje in včasih povzročijo opazno povečanje bezgavk na vratu.

B limfomi v trebuhu povzročijo pasažne motnje. Otrok, ki poprej ni imel težav z odvajanjem blata, postane nenadoma obstipiran. Ileocekalni limfom lahko povzroči intususcepcijo in je tako odkrit ob kirurškem posegu zaradi akutne zapore črevesja. Manj pogosto pa abdominalne limfome odkrijemo, ker zatipljemo tumorsko maso pri pregledu trebuha zaradi (ponavljajočih se) bolečin. Primarni limfomi kože (vidni infiltrati), skeleta (bolečine) in drugih organov so redki.

Ne-Hodgkinovi limfomi se pojavljajo vse otroštvo, vendar so redki pri otrocih mlajših od 2 let (2). Hodgkinova bolezen je pogostejša pri otrocih starejših od 10 let, pod 5. letom starosti je redka (3). Začenja običajno v bezgavkah zgornje polovice telesa, pogosto je pridružena tudi mediastinalna bolezen. Ilustrativno opisujejo, da tipljemo paket zaradi Hodgkinove bolezni povečanih bezgavk podobno, kot bi tipali orehe v vrečki. Če začenja bolezen v trebušnih bezgavkah, lahko dalj časa poteka prikrito.

Hodgkinovi boleznimi so pogosto pridruženi B znaki, tj. vročina, hujšanje in pretirano znojenje. Ti znaki lahko spremljajo tudi ne-Hodgkinove maligne limfome. Pri Hodgkinovi bolezni je pogosten tudi hujši srbež kože.

### ***Možganski tumorji***

Možganski tumorji so najpogostejše solidne novotvorbe v otroški dobi. Histološko gre za različne vrste tumorja. Za otroštvo so bolj značilni embrionalni tumorji (npr. meduloblastom, PNET, germinalni tumorji). Pojavljajo pa se tudi tumorji glialnega izvora, podobni tumorji kot pri odraslih. Znaki tumorja so zaradi zvišane intrakranialnega pritiska in/ali žariščni znaki nevroloških okvar zaradi pritiska tumorja, ki okvarja ali izpodriva zdravo ortotopno tkivo. Pojavljajo se glavoboli, jutranje bruhanje in slabost, lahko pa se otrok le subtilno vedenjsko spremeni. Pri manjšem otroku lahko zatipamo napeto fontanelo, (pri bolj počasni rašči, se razvije tudi makrocefalija). Žariščni znaki so odvisni od mesta tumorja. Tako meduloblastom zadnje kotanje pogosto povzroča ataksijo in nistagmus. Gliomi debela lahko povzročajo obširne lezije možganskih živcev. Pri supraoptičnih tumorjih so lahko prisotne motnje vida in nistagmus, spremembe mišičnega tonusa in motorike. Zaradi svoje lege (okvara hipotalamično-hipofizarne osi) ali ker je tumor sam hormonsko aktiven, se pri možganskih tumorjih lahko pojavijo endokrinološki simptomi.

### ***Nevroblastom***

Pogosto že prvi pogled na otroka z nevroblastomom odkrije, da je otrok hudo kronično bolan. Na nevroblastom lahko opozore zelo nenavadni in pestri klinični znaki, ki nastanejo zaradi oddaljenih zasevkov in sistemskih učinkov tumorja. Tumor lahko zgodaj zaseva v kosti, bezgavke, jetra, kostni mozeg, podkožje in orbito. Zasevki v orbito povzročijo očesni hematomi in proptozo zrkla. Tumor pogosto izloča kateholamine s posledičnimi sistemskimi znaki (hipertenzija, bledica, znojenje). Nevroblastom lahko izloča tudi enterohormon, ki povzroča hude diareje.

Poredkoma nevroblastom lahko spremlja nenavaden opsomioklonus sindrom (poplesavanje zrkla, ataksija telesa in mioklonični trzljaji), ki ga verjetno povzroči avtoimunski proces, povezan s tumorjem.

Primarno mesto nevroblastoma je lahko kjerkoli v poteku perifernega simpatičnega živčevja, najpogostejše pa začne v trebuhu (bodisi v retroperitonealnih ganglijih ali v sredici nadledvičnice, bolj redko pa v medenici). Primarni tumor se pojavlja tudi v zadajšnjem mediastinumu, kjer lahko povzroča znake bolezni dihal. Tako iz retroperitonealnega prostora kot iz mediastinuma lahko lokalno vrašča v spinalni kanal in povzroča nevrološke motnje (pareze, motnje delovanja sfinktrov).

Nevroblastom, ki izrašča iz vratnega ganglija, lahko povzroči Hornerjev sindrom.

Večinoma se pojavlja nevroblastom pri otrocih do 5 let starosti, kar približno polovica bolnikov pa je mlajša od 2 let (4).

### ***Wilmsov tumor***

Wilmsov tumor lahko slučajno opazijo svojci ali zdravnik ob preventivnem pregledu ali pregledu zaradi druge bolezni. Tumor se razteza nekako navpično izpod rebarnega loka navzdol in običajno ne sega prek mediane črte. Tumor se redkeje pokaže z makroskopsko hematurijo. Zaradi vraščanja v urotrakt se pojavijo motnje mikcije, kar pa je le izjemoma prvi ali vodilni simptom bolezni. Ob diagnozi splošni videz otrok praviloma ni prizadet.

Wilmsov tumor je lahko obojestranski.

Najpogosteje obolevajo otroci okoli 3. leta starosti (5).

### ***Rabdomiosarkom***

Rabdomiosarkom je najpogostejši na področju glave in vratu. Pogosto nastane tudi v urogenitalnem področju ali na udih. Druge lokalizacije (telesna stena, retroperitonej, znotraj prsne votline, prebavila, perinej, paraanalno) so manj pogoste.

Rabdomiosarkom v orbiti povzroča proptozo. Če se širi iz ORL področja, povzroča znake zaradi infiltracije okolnih struktur: bolečine v področju obnosnih votlin ali srednjega ušesa, disfagijo, oteženo dihanje na nos, epistakse. Končno lahko razobliči obraz ali zaradi prodora skozi lobanjsko bazo povzroči znake zvišanega intrakranialnega pritiska ali pareze možganskih živcev. Pojavi se lahko tudi kot neboleča bula v mehkih delih obraza in vratu. V urogenitalnem področju tumor pogosto povzroča mikcijske motnje s hematurijo. Pri deklicah se koščki tumorja lahko izločajo skozi nožnico. Pri dečkih se lahko pojavlja neboleča skrotalna otekline zaradi paratestikularnega tumorja. Na udih in telesni steni opazimo rabdomiosarkom kot nebolečo bulo. Ta tumor je najpogostejši v starosti 2 do 6 let, višja incidenca bolezni pa je tudi pri adolescentih (6).

### ***Kostni tumorji***

Osteosarkom se pojavlja predvsem v metafizah dolgih kosti. Najpogostejša mesta so: distalna stegnenica, proksimalna tibija in proksimalni humerus. Le redko prizadene ploščate kosti ali aksialni skelet. Ewingov sarkom pa najpogosteje nastane v medenici ali v diafizah dolgih kosti. Pogosto prizadene tudi ploščate kosti. Prizadeti del telesa opozarja z bolečino, ki je lahko sprva

nestalna, kasneje pa vse močnejša. Nad prizadetim mestom se najprej pojavlja oteklina, kasneje lahko tudi jasen tumor. Ewingov sarkom pogosto spremlja tudi zvišana telesna temperatura, z osnovnimi laboratorijskimi pregledi pa najdemo pospešeno SR eritrocitov, včasih tudi anemijo in zvišane levkocite, kar vse zavaja na misel o vnetju. Tipična rentgenska slika za osteosarkom je krona kostnih spikul v mehkih tkivih nad tumorjem, za Ewingov sarkom pa spremenjena kostnina, ki jo primerjajo z videzom prerezane čebule. Oba kostna tumorja sta pogostejša v drugi dekadi življenja (7).

### ***Germinalni tumorji***

Tumorji izrodnih celic so lahko zreli, nezreli (sčasoma se maligno izrode) ali maligni. Pri majhnem otroku so ti tumorji pogosto zunaj gonad v mediani liniji ali paraaksialno (v trebuhu, prsnem košu, na vratu ali glavi). Pri večjih otrocih pa so ti tumorji pogostejši v gonadah. Pokažejo se kot vidne bule blizu površja telesa ali pa nas opozarjajo z znaki motenega delovanja sosednjih organov, na katere pritiska velika bula v notranjosti telesa. Pri deklicah lahko bula povzroči torzijo ovarija. Če tumorji izločajo horiogonadotropin, se pokažejo tudi znaki prezgodnje pubertete (8).

### **Povečano tveganje za raka**

Nekatere razmeroma pogoste podedovane nepravilnosti so povezane z višjim tveganjem za razvoj raka, npr. neurofibromatoza in nekateri drugi nevrokutani sindromi. Tudi sporadične kongenitalne malformacije so lahko pogostejše povezane z rakom, npr. aniridija (Wilmsov tumor), hemihipertrofija vsega telesa ali le enega telesnega dela (Wilmsov tumor, hepatoblastom, karcinom nadledvičnice). Tudi pri nekaterih bolnikih s kromosomskimi nepravilnostmi, kot so npr. osebe z Downovim sindromom ali Fanconijevo anemijo so rakave bolezni pogostejše. Povečano tveganje za nastanek raka imajo tudi bolniki s prirojenimi ali pridobljenimi stanji imunske pomanjkljivosti. Pri ozdravljenih od raka je tudi večja nevarnost za ponovno maligno novotvorbo (9).

### **Zaključek**

Le malo verjetno je, da bi zdravnik spregledal rakavo bolezen, če jo v diferencialno diagnostičnem razmišljanju upošteva in pozna bolezenske znake raka pri otroku. Poleg skrbne anamneze in pregleda otroka že nekaj osnovnih laboratorijskih pregledov (hemogram, RTG slikanje prsnega koša ali okostja, UZ preiskava trebuha) dovolj utrdijo sum na maligno bolezen, da zdravnik lahko pravočasno napoti otroka na nadaljnje preiskave in zdravljenje v onkološki center.

### **Literatura**

1. Fink FM, Gadner H . Acute Leukaemien in Kindersalter. Wien Med Wochenschr 1991; 141 : 190-5.

2. Patter. Childhood non-Hodgkin's lymphoma. In: Pinkerton PM eds. Paediatric oncology. 1st ed. London: Chapman Hall, 1992:198-214.
3. Leventhal BG, Donaldson SS. Hodgkin's disease. In: Pizzo PA, Poplack DG eds. Principles and practice of pediatric oncology. 2nd ed. Philadelphia : Lippincott, 1989: 557-94.
4. Lopez-Ibor B, Schwartz AD. Neuroblastoma. *Pediatr Clin North Am* 1985; 32: 755-78.
5. Green MD, D'Angio GJ, Beckwith JB et al. Wilms tumor. *Ca* 1996; 46: 46-63.
6. Miser JS. Soft tissue sarcomas in childhood. *Pediatr Clin North Am* 1985; 32: 779-80.
7. Jurgens H, Winkler K, Gobel U. Bone tumors. In: Plowman PN, Pinkerton CR eds. Paediatric oncology. 1st ed. London: Chapman Hall, 1992: 325-50.
8. Azizkhan RD, Caty MG . Teratomas in childhood. *Curr Opin Pediatr* 1996; 8: 287-92.
9. Pratt CB. Some aspects of childhood cancer epidemiology. *Pediatr Clin North Am* 1985;32:541-56.



## VLOGA CITOPATOLOGIJE PRI OTROŠKIH TUMORJIH

*Marija US-KRAŠOVEC*

Pri citopatološki preiskavi skušamo opredeliti patološki proces iz vzorca spontano odluščenih celic (eksfoliativna citopatologija) in iz vzorca, ki ga odvzamemo iz tumorja z aspiracijsko biopsijo s tanko iglo (aspiracijska citopatologija). V diagnostiki neoplastičnih procesov ima aspiracijska biopsija pomembnejšo vlogo. S preiskavo vzorca aspiracijske biopsije je, glede na izraženost patoloških sprememb na celicah, možno osnovno razlikovanje med benignim in malignim procesom in tudi histogenetska opredelitev malignega tumorja. Slednja pogosto temelji na imunocitokemičnih metodah in elektronsko-mikroskopski preiskavi. Iz vzorca aspiracijske biopsije, ki ga sestavljajo izolirane celice, celične skupine, drobci tkiva, elementi strome, medceličnina in eventualno druge celične in necelične sestavine, ni mogoče opredeliti vseh parametrov, ki jih mora danes vsebovati histopatološka diagnoza. Patolog mora opredeliti ne samo vrsto malignega tumorja, temveč tudi njegovo podskupino, morfološke prognostične dejavnike in razsežnost bolezni. Tako celotno diagnozo oblikuje patolog po operativni odstranitvi tumorja. Naštetih parametri so pomembni za oceno prognoze bolezni in načrtovanje nadaljnjega zdravljenja. Vendar vseh tumorjev ne zdravimo primarno kirurško, pri nekaterih bolnikih pa je primarno kirurško zdravljenje zaradi napredovale bolezni kontraindicirano ali mogoče šele po zmanjšanju tumorja s kemo- ali radioterapijo. V teh primerih za začetek zdravljenja zadostuje morfološka diagnoza tumorja, ki jo z veliko mero zanesljivosti in natančnosti opredelimo z aspiracijsko biopsijo.

V primerjavi s kirurško biopsijo je aspiracijska biopsija:

- enostavnejša, neinvazivna, hitrejša in ekonomičnejša,
- opravimo jo pri ambulantnem pregledu otroka ali ob bolnikovi postelji,
- splošna anestezija ni potrebna; le pri malem bolniku ali nemirnih otrocih je potrebna blaga sedacija, izjemoma kratka anestezija,
- po posegu ni neposrednih ali kasnih posledic,
- lahko jo večkrat ponovimo,
- priprava vzorca za mikroskopsko preiskavo je enostavna in hitra. V nujnih primerih diagnostični postopek traja manj kot uro.

Pri otrocih, katerih organizem se svojstveno odziva na bolezen in zdravljenje in kjer je spekter patoloških sprememb širok in pester, je tako enostavna diagnostična metoda, kot je aspiracijska biopsija, v veliko pomoč.

- Maligni tumorji so v otroški dobi redki. Mnogo bolj so pogosti psevdotumorji, tumorjem podobne malformacije, benigni tumorji, vnetne in reaktivne spremembe. Bolnikom z benignimi patološkimi procesi prihrani aspiracijska biopsija operativni poseg. Predoperativna morfološka diagnoza prihrani bolniku z malignim tumorjem, ki ga ne zdravimo primarno z operacijo, diagnozo

stično kirurško biopsijo z anestezijo, pooperativno okrevanje in omogoči takojšnje zdravljenje.

- Maligni tumorji v abdominalni votlini dolgo časa rastejo brez simptomov. Poleg tega mali bolnik ne zna in ne more okolice opozoriti na svoje težave. Zato odkrijemo maligni tumor v abdominalni votlini nemalokrat v napredovalem, inoperabilnem stadiju. Bolniku z napredovalim tumorjem, ki ga ne moremo zdraviti primarno kirurško, prav tako prihrani diagnostično kirurško biopsijo, prepreči pa tudi eventualno razraščanje tumorja v operativni brazgotini po incizijski biopsiji.
- Pri vitalno ogroženih otrocih je aspiracijska biopsija edina metoda, s katero pridemo do morfološke diagnoze, ki omogoča ustrezno zdravljenje.
- Med specifičnim zdravljenjem hitro ugotovimo, ali bolezen napreduje ali pa so nastale spremembe posledica oportunistične infekcije, nekroze z reaktivnimi spremembami itd.
- Med zdravljenjem z aspiracijsko biopsijo lahko kontroliramo učinek kemo ali radio terapije na tumorske celice.
- Pri uspešnem zdravljenju malih bolnikov z maligno boleznijo je povečano tveganje, da na novo zbolijo za drugo vrsto maligne bolezni. Pri sledenju teh bolnikov po zdravljenju z aspiracijsko biopsijo hitro in enostavno preverimo, ali se je bolezen lokalno ponovila, razširila ali pa je bolnik dobil nov tumor.

Maligne neoplazme pri otrocih niso več smrtna, neozdravljiva bolezen. Preživetje bolnikov, ne glede na vrsto maligne bolezni, po letu 1960 stalno narašča. Nekatere oblike malignih tumorjev pa so danes v 70-90% ozdravljive. K boljšim rezultatom zdravljenja so prispevali številni dejavniki. Med temi dejavniki sta nemalo pomembni natančnejša klasifikacija tumorjev in zgodnejša diagnoza, ki ju omogočajo sodobne metode.

## Literatura

1. B. Jereb, M Us-Krašovec, M Jereb. Thin needle biopsy of solid tumors in children. *Med Pediatr Oncol* 1978; 4:213-20.
2. Bray GL, Pendergrass TW, Schaller RTJr, Kiviat N, Beckwith JB. Preoperative chemotherapy in the treatment of Wilms' tumor diagnosed with the aid of fine needle aspiration biopsy. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1986;8:75-8.
3. Obers VJ, Phillips JI. Fine needle aspiration of pediatric abdominal masses. Cytologic and electron microscopic diagnosis. *Acta Cytol* 1991;35:165-70.
4. Silverman JF, Gurley AM, Holbrook CT, Joski VV. Pediatric fine-needle aspiration biopsy. *J Clin Pathol* 1991;95:653-9.
5. Wakely PE Jr, Kardos TF, Frable WJ. Application of fine needle aspiration biopsy to pediatrics. *Hum Pathol* 1988;19:1383-6.
6. Scaradavou A, Heller G, Sklar CA, Ren L, Ghavimi F. Second malignant neoplasms in long-term survivors of childhood rhabdomyosarcoma. *Cancer* 1995;76:1860-7.
7. Taylor SR, Nunez C. Fine-needle aspiration biopsy in a pediatric population. Report of 64 consecutive cases. *Cancer* 1984; 54: 1449-53.

## KAJ LAHKO PATOLOG POVE O RAKU PRI OTROKU?

Rastko Golouh

### ***Izvleček***

V skupini zdravnikov, ki načrtuje zdravljenje otroka z rakom, je pomemben tudi patolog. V zadnjem času so odkrili nove histološke tipe tumorjev, jih vključili v klinične sheme zamejitve, izboljšali načine zamejitve in natančneje opredelili zdravljenje glede na prognostično kategorijo bolnika. V pregledu opisujem patologovo delo pri postavljanju diagnoze in fenotipske klasifikacije tumorja, pri ugotovitvi prognostičnih dejavnikov v tumorskem tkivu, pri oceni učinka zdravljenja in pri opredelitvi poznih posledic specifičnega onkološkega zdravljenja.

### ***Abstract.***

*The role of the pathologist among the members of a therapeutic team dealing with childhood cancer patients is crucial. Recently, new histologic subtypes with implications for prognosis have been identified and incorporated in systems of clinical staging, the precision of staging has improved and treatment has been refined to match the patient's risk status more closely. The objective of this review is to focus on the pathologist's work establishing the diagnosis and phenotypic classification of childhood cancer, in assessment of prognostic factors in tumor tissue, in establishing the effect of therapy, and in diagnosing complications caused by treatment of neoplasia in childhood.*

***V skupini zdravnikov, ki se loti diagnostičnih in terapevtskih odločitev pri otroku z neznanim tumorskim procesom, je tudi kirurški patolog. Zakaj?***

Pri malem bolniku povzročajo »tumor« največkrat hamartomi, vnetja, benigni in maligni neoplasični procesi. Navadno lahko postavimo natančno diagnozo šele z analizo kliničnih in morfoloških, posebej mikroskopskih, podatkov. Do njih pridemo z biopsijo ali resekcijo tumorskega tkiva ter s celo vrsto dodatnih, preprostih ali zapletenih diagnostičnih preiskav. Ker je razlikovanje med vzroki za nastanek »tumorja« osnova za odločanje o načinu zdravljenja takega bolnika, je patologova diagnoza nepogrešljiva.

***Kaj lahko torej patolog po svojih analizah tumorskega tkiva pove klinikom, ki bodo skrbeli za bolnika?***

Še pred enim ali dvema desetletjema je patolog svojo nalogo zadovoljivo opravil s tem, da je postavil diagnozo malignega procesa in vsaj nakazal možnost histogenetske opredelitve malignoma. V sodobni medicini pa so na eni strani biološko znanje in tehnične možnosti patologov mnogo večje, na drugi strani pa so večje tudi zahteve klinikov, saj se terapevtski protokoli za malignome med sabo bistveno razlikujejo.

Med najpomembnejše naloge kirurškega patologa v pediatrični tumorski patologiji sodijo zato:

1. *Opredelitev natančne diagnoze in fenotipske klasifikacije*
2. *Opredelitev prognoističnih dejavnikov v tumorskem tkivu*

Ker je uspeh zdravljenja pri bolniku mnogokrat nepredvidljiv, mnogokrat pa tako uspešen, da pride kasneje pri sicer ozdravljenem bolniku do zapletov prav zaradi tega zdravljenja, sta dodatni nalogi patologa tudi:

3. *Ocena učinka zdravljenja*
4. *Opredelitev posledic specifičnega onkološkega zdravljenja*

### **1. Opredelitev natančne diagnoze in fenotipske klasifikacije**

Tudi z izdatno biopsijo tumorja ni vedno enostavno postaviti diagnoze otroškega tumorja. Ker so malignomi otrok navadno biološko agresivni in ker hitro rastejo, so si fenotipsko, to je po značilnosti celic, močno podobni.

Med najpogostejšimi otroškimi malignomi kosti in mehkih tkiv so tako imenovani drobno-okroglo celični tumorji - DOCT, ki so v resnici velika in heterogena skupina malignomov. Njihova skupna značilnost so drobne, okrogle, nezrele celice. V skupino DOCT uvrščamo povsem različne nozološke enote: limfome, akutne levkemije, rabdomiosarkome, Ewingov sarkom, periferni primitivni neuroektodermalni tumor, Askinov tumor, intraabdominalni dezmozoplastični drobnocelični tumor in redkejši neuroektodermalni tumor otroštva (1). Ali gre res za povsem različne bolezni, z različnim biološkim potencialom, različno prognozo, različno občutljivostjo na terapijo, so vprašanja, na katera lahko samo delno odgovorimo. Ker so različni terapevtski protokoli vezani na različne nozološke enote in ker se zdi, da ima razlikovanje tudi kliničen pomen, želijo kliniki tudi v teh primerih čimnatančnejšo opredelitev. V diferencialni diagnozi, ki obsega zgoraj naštetih bolezni, si patolog pomaga s klasičnimi histološkimi, pa tudi s sodobnimi imunohistokemičnimi in molekularno biološkimi metodami. Natančnejša opredelitev različnih bolezni v tej skupini z novimi imunohistokemičnimi značilnostmi in odkritji v citogenetiki in molekularni genetiki pa je privedla do na videz absurdnega spoznanja, da so si fenotipsko različni tumorji iz skupine DOTC genotipsko podobni (2).

### **2. Opredelitev prognoističnih dejavnikov v tumorskem tkivu**

Rezultati multicentričnih klinično-patoloških raziskav so dokazali, da za napoved prognoze bolezni ne zadostuje samo natančna diagnoza tumorja, ampak še cela vrsta značilnosti bolezni. Med najpomembnejše sodijo razširjenost bolezni - stadij in nekatere morfološke značilnosti. Za primer si oglejmo napovedno vrednost morfoloških značilnosti tipičnih ledvičnih tumorjev otrok.

Najpogostejši ledvični tumor otrok je Wilmsov tumor, nefroblastom, ki je mezodermalni tumor z več smermi diferenciacije. Klasični trifazni nefroblastom sestavljajo blastemska, epitelna in stromalna komponenta, dokaj pogosta pa sta tudi bifazni in monofazni nefroblastom. Zaradi kliničnih razlogov so dotlej dokaj neurejeno histogenetsko klasifikacijo ledvičnih tumorjev otrok v zadnjih dveh desetletjih kondenzirali v eno, ki zajema danes poleg nefroblastoma tudi druge redkeje ledvične tumorje otrok (3, 4).

Patolog mora torej pri ledvičnem tumorju najprej postaviti diagnozo bolezni, nato pa opredeliti značilnosti, ki bodo napovedale, v katero prognozično skupino bo uvrščen bolnik.

Ker zdravimo danes skoraj vse ledvične tumorje otrok s preoperativno kemoterapijo, je zaradi uspešnega zdravljenja včasih težak že prvi del naloge. Če so nekroze, fibroza in proliferacija ksantomskih celic zaradi kemoterapije obsežne, bo vitalnega tumorskega tkiva malo in bo histološka opredelitev nezanesljiva.

Kako pa je z napovedjo prognoze? Napoved bo odvisna delno od vrste tumorja, delno pa od specifičnih morfoloških značilnosti v tumorskem tkivu. Čeprav so mezoblastični nefrom, svetlocelični tumor ledvice in rabdoidni tumor verjetno histogenetsko različni od nefroblastoma, bomo prvega uvrstili v ugodno prognozično skupino, zadnja dva pa v neugodno skupino. Nasprotno temu pa bo uvrstil patolog glede na histološke značilnosti, kot so fibroadenomatoidne strukture, visoka epiteljska diferenciacija, obseg nekroze ali anaplazija, nefroblastom v ugodno, v standardno ali v neugodno prognozično skupino.

### **3. Ocena učinka zdravljenja**

Poleg natančne opredelitve bolezni in ugotavljanja prognozičnih značilnosti, ugotavlja patolog tudi učinke zdravljenja. Tak primer je analiza učinka preoperativne kemoterapije pri bolnikih z osteogenim sarkomom kosti. Po preoperativni kemoterapiji resecirajo prizadeti del in patolog dobi v analizo delno resecirano kost s tumorjem. Tumor in okolna tkiva analizira po zahtevnem protokolu in mikroskopsko ugotavlja učinek zdravljenja. Ta je sorazmeren obsegu nekroze v tumorju (5). Čim boljši je bil učinek kemoterapije, tem večji je obseg mikroskopsko ocenjenih nekroz. Danes je določena meja med dobrim in slabim učinkom preoperativnega zdravljenja pri 90 odstotkih nekroze tumorskega tkiva. Glede na izvid patologa, se bo nato klinik odločal o nadaljnjem načrtu terapije. Zdi se, da potrebujejo bolniki z dobrim učinkom primarne kemoterapije manj intenzivno postoperativno zdravljenje, oni s slabim pa dodatek drugega citostatika.

### **4. Opredelitev posledic specifičnega onkološkega zdravljenja**

S sodobno terapijo malignomov smo pri otrocih dosegli mnogo daljše preživetje, boljšo kakovost življenja ali ozdravitev. Ob tem pa se nismo mogli povsem izogniti kasnim posledicam kemoterapije ali kemoterapije v kombinaciji z radioterapijo. Najpogostejše komplikacije zdravljenja nastanejo na srcu, pljučih, mehurju, jetrih, kostnem mozgu, živčnem sistemu, skeletu in gonadah. Kadar odkrijemo pri zdravljenu bolniku nov tumor, navadno precej kasno po primarnem zdravljenju, skuša patolog ugotoviti, ali gre za ločen istovrstni tumor, za eventualne zasevke ali za prave sekundarne malignome, ki so nastali zaradi specifičnega zdravljenja. Sekundarni malignom je histološko drugačen od primarnega tumorja in ga odkrijemo navadno precej kasneje.

Nastanek pravih sekundarnih malignomov lahko povežemo z zdravljenjem primarnega tumorja, s tipom primarnega tumorja ali z genetsko predispozicijo (6, 7).

1. Po zdravljenju primarnega tumorja s kemoterapijo, posebej z alkilirajočimi snovmi, nastajajo najpogosteje zgodnje, navadno mieloične levkemije. Pojavijo se že tri do štiri leta po končanem zdravljenju. Pogostnost levkemij je

sorazmerna velikosti prejete doze. Na drugi strani pa se pojavijo solidni tumorji, predvsem sarkomi, karcinomi dojke in ščitnice ter tumorji kože in možganov, kasneje, deset do petnajst let po končanem primarnem zdravljenju. Najpogostejši so v obsevanem področju.

2. Nastanek sekundarnega malignoma je vezan tudi na primarni tumor. Sekundarni tumorji so redki pri bolnikih z Wilmsovim tumorjem, mnogo pogostejši pa pri bolnikih z Ewingovim sarkomom, s sarkomi mehkih tkiv in pri Hodgkinovi bolezni.
3. Genetska predispozicija za nastanek drugega malignoma je dokazana pri retinoblastomu in osteosarkomu. Multipli asinhroni tumorji so vezani tudi na nevrofibromatozo, pogosto genetsko bolezen in na sindrom Li-Fraumeni z družinskim kopičenjem nekaterih karcinomov.

Patolog mora torej ugotoviti, če gre pri bolniku res za neoplastični proces in če to potrdi, fenotipsko in biološko opredeliti sekundarni tumor. Morda je še bolj pomembno, da bo skušal ugotoviti, ali gre za katerega od sindromov, kjer lahko predvidevamo nastanek novih, sukcesivno pojavljajočih se bolezni. Včasih bo lahko celo napovedal, v katerem organu lahko pričakujemo tak tumor.

### **Literatura:**

1. Golouh R. Primitivni nevroektodermalni tumorji mehkih in kosti. In: Mašera A, Rott T, Vodovnik A, eds. Difuzni neuroendokrini sistem. Ljubljana: Inštitut za patologijo Medicinske fakultete, 1995:133-40.
2. Doneer LR. Cytogenetics and molecular biology of small round-cell tumors and related neoplasms: current status. *Cancer Genet Cytogenet* 1991;54:54-61.
3. The Stockholm working classification of renal tumors of childhood (1994). In: International society of paediatric oncology nephroblastoma clinical trial and study SIOP 93-01. Histopathological protocol. Revised January 1995, 4.
4. Schmidt D, Harms D, Leuschner I et al. Malignant renal tumors of childhood. *Pathol Res Pract* 1992;188:1-15.
5. Davis AM, Bell RE, Goodwin PJ. Prognostic factors in osteosarcoma: a critical review. *J Clin Oncol* 1994;12:423-31.
6. Meadows AT, Baum E, Fossati-Bellani F et al. Second malignant neoplasms in children: update from the Late Effects Study Group. *J Clin Oncol* 1985;3:532-8.
7. De Vathaire F, Francois P, Hill C et al. Role of radiotherapy and chemotherapy in the risk of second malignant neoplasm after cancer in childhood. *Br J Cancer* 1989;59:792-6.

# ULTRAZVOČNA SLIKOVNA DIAGNOSTIKA ABDOMINALNIH TUMORJEV PRI OTROCIH

*Jereb Simona, Kenig Anton*

## ***Izvleček***

*Ultrazvočna (UZ) diagnostika, ki je temeljna slikovna diagnostika pri abdominalnih tumorjih v otroški dobi, je zahtevna. Namen študije je bil pokazati napovedno vrednost UZ preiskave pri ugotavljanju mesta izvora tumorja.*

*Pri 33 otrocih z malignimi abdominalnimi tumorji smo v retrospektivni študiji pregledali zaključke UZ preiskav, ki smo jih opravili na radiološkem oddelku med 2.8.1994 in 6.10.1997, in jih primerjali v 31 primerih s kirurško najdbo, v enem primeru z izidom slikanja z magnetno resonanco in v enem primeru z izvidom računalniške tomografije.*

*Starost otrok ob prvi UZ preiskavi na našem oddelku je bila od dva dni do sedemnajst let (povprečna starost pet let, mediana dve leti in sedem mesecev). Preiskovali smo sedemnajst deklic in šestnajst dečkov. Devet otrok je imelo tumor ledvice in pri vseh smo UZ za organ izvora opredelili ledvico. Pet otrok je imelo tumor nadledvične žleze. UZ smo za organ izvora opredelili nadledvičnico le v dveh primerih. Pet otrok je imelo retroperitonealne tumorje, ki niso pripadali ledvicam ali nadledvičnim žlezam in v vseh petih primerih smo jih UZ opredelili kot retroperitonealne lezije, ki ne pripadajo ledvici ali nadledvičnici. Devet otrok je imelo medenične tumorje (štiri presakralne teratome, trije tumorje ovarijev, eden tumor uterusa in eden tumor vagine). Le v enem primeru smo pravilno napovedali organ izvora, ki je bil ovarij, v osmih primerih nismo mogli opredeliti mesta izvora. Pri dveh otrocih z malignomom testisa je bilo mesto izvora UZ jasno. Dva otroka sta imela tumor jeter, v obeh primerih smo UZ ugotavljali pravilni organ izvora. En otrok je imel ne - Hodgkinov limfom antruma želodca, pri katerem organa izvora tumorja nismo pravilno opredelili.*

*Skupine pregledanih otrok so majhne, tako jasna statistična vrednotenja niso mogoča. Vtis je, da je napovedna vrednost UZ izvida za določanje mesta izvora tumorja pri ledvičnih tumorjih, pri retroperitonealnih tumorjih, ki ne pripadajo ledvici ali nadledvičnici, pri tumorjih testisov in pri jetnih tumorjih visoka. Pri tumorjih nadledvičnic napovedna vrednost UZ preiskave ni visoka. UZ je na našem oddelku slaba metoda za opredeljevanje mesta izvora pri medeničnih tumorjih.*

## ***Abstract***

*The aim of our study was to evaluate the efficacy of ultrasound (US) imaging in detecting the site of tumor origin.*

*US findings from 33 children with abdominal malignant tumors were retrospectively reviewed and correlated with surgical findings, computed tomography and magnetic resonance imaging.*

*Seventeen girls and sixteen boys (mean age five years) underwent abdominal ultrasonography. Nine children had kidney tumor and all were determined with US imaging. Only two of five adrenal tumors were properly located. All other retroperitoneal tumors (five cases) were properly located. Nine children had pelvic tumors; in only one case the organ of origin could be determined. Two testicular and two hepatic neoplasms were properly located. The organ of origin couldn't be determined in case of antral non-Hodgkin lymphoma.*

*Because of small groups statistic evaluation was not possible. But the impression was that the predictive value of US examination in renal tumors, non-renal and non-adrenal retroperitoneal tumors, testicular and hepatic tumors was high. For adrenal tumors the predictive value was lower. US has limitations in the evaluation of pelvic tumors in which the organ of origin can not be determined mostly.*

## **Uvod**

Abdominalni tumorji predstavljajo približno četrtino malignomov v dobi do 15. leta starosti. Najpogostejši med abdominalnimi tumorji je Wilmsov tumor, v prvem letu življenja pa je najpogostejši solidni tumor v abdomnu nevroblastom. Približno polovica rakavih bolezni se pojavi v obdobju prvih štirih let starosti.

UZ pregled abdomna je najbolj koristna začetna slikovna metoda pri preiskovanju otroka z abdominalno maso. Z UZ preiskavo večinoma lahko razločimo solidno in cistično maso, pogosto lahko določimo organ izvora tumorja, identificiramo pridružene spremembe bezgavk in velikega žilja. UZ preiskava je neškodljiva, dobro dostopna in ni obremenjujoča za bolnika. Slabost metode je njena odvisnost od aparature in preiskovalca. Z našo študijo smo želeli pokazati, kako točni smo pri napovedovanju mesta izvora tumorja na našem oddelku.

## **Preiskovanci in metode**

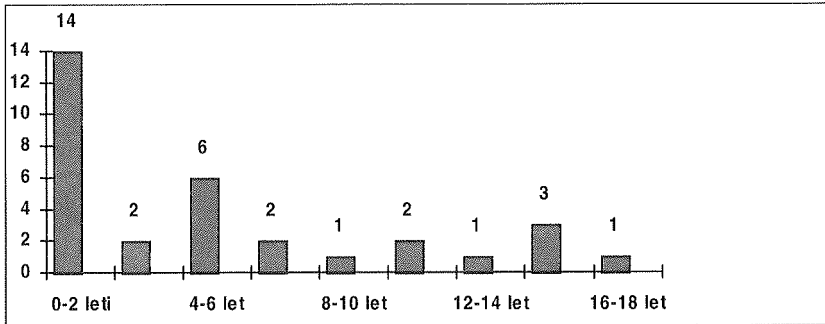
V retrospektivni študiji smo pregledali podatke 33 otrok (šestnajstih dečkov in sedemnajstih deklic), ki so bili zdravljeni na oddelku za hematologijo in onkologijo Pediatrične klinike v Ljubljani. V študijo smo zajeli le otroke, pri katerih je bila začetna slikovna diagnostika opravljena na našem oddelku. Pri UZ preiskavah sva sodelovala dva preiskovalca. Časovno obdobje prvih preiskav zajema čas od 2. 8. 1994 do 6. 10. 1997. Pri vseh otrocih, ki so bili operirani, smo zaključke UZ preiskav primerjali s kirurško najdbo. Dva otroka nista bila operirana. Pri njiju smo zaključek UZ preiskav primerjali z najdbami računalniške tomografije in slikanja z magnetno resonanco.

## **Rezultati**

Otroci so bili ob prvem pregledu na našem oddelku stari od dveh dni do sedemnajst let (povprečna starost je znašala pet let, mediana pa 2 leti 7/12).

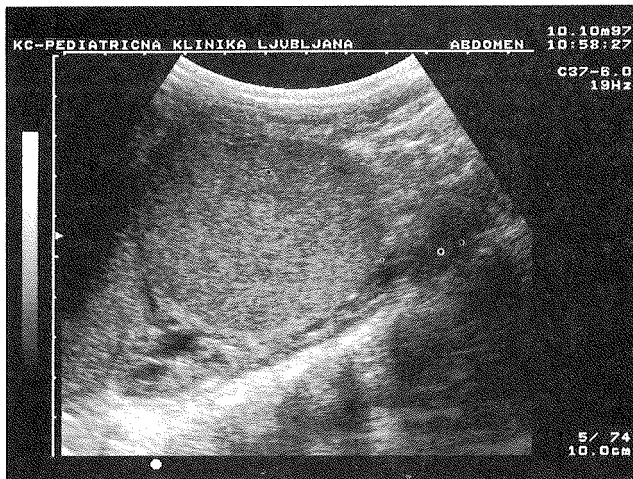


Tabela 1.

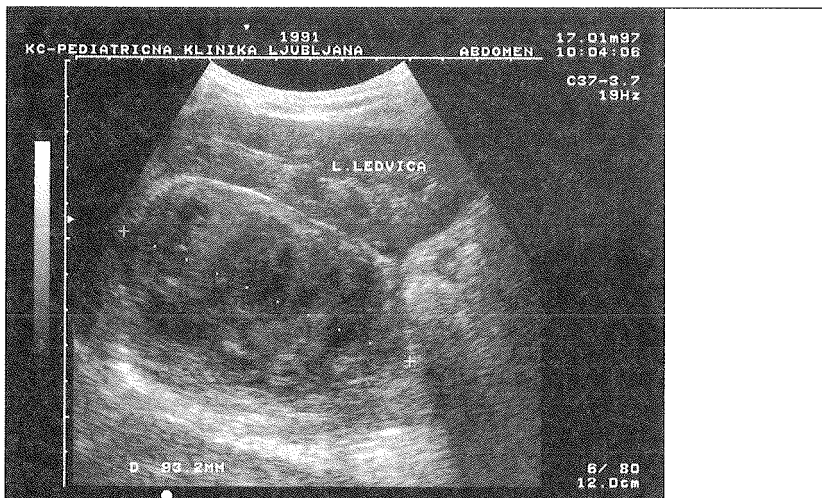


V tabeli 1 je prikazana razporeditev otrok po starosti ob prvem UZ pregledu.

Devetnajst otrok je imelo retroperitonealne tumorje. Devet otrok je imelo tumorje ledvic, osem od njih Wilmsov tumor, v enem primeru pa je šlo za svetlocelični karcinom. Pet otrok je imelo tumorje nadledvičnih, štiri od njih nevroblastom, ena bolnica pa adenokarcinom. Štiri otroci so imeli nevroblastome retroperitonealno zunaj nadledvične žleze, en otrok je imel retroperitonealni primitivni nevroektodermalni tumor. Devet otrok je imelo medenične tumorje, štiri od njih presakralne teratome, dve pacientki teratom ovarija, ena ovarialni tumor rumenjakeve vrečke, ena rabdomiosarkom vagine in ena cistadenokarcinom uterusa. Dva pacienta sta imela maligni germinalni testikularni tumor. Dva pacienta sta imela malignoma jeter (prvi hepatoblastom in druga fibrolamelarni karcinom). En pacient je imel ne - Hodgkinov limfom antruma želodca.



Slika 1.  
Nefroblastom  
desne ledvice.



**Slika 2.**

Neuroblastom leve nadledvične žleze (UZ neopredeljen).

**Tabela 2.**

mesto izvora tumorja (opredeljeno kirurško, z MRI ali s CT)	število otrok	število točnih UZ opredelitev	število UZ neopredeljenih
ledvica	9	9	/
nadledvičnica	5	2	3
retroperitonej zunaj ledvice ali nadledvičnice	5	5	/
medenica	9	1	8
testis	2	2	/
jetra	2	2	/
antrum želodca	1	/	1

*V tabeli 2 prikazujemo rezultate UZ ocen mesta izvora tumorja.*

### **Zaključek in razprava**

Za statistično vrednotenje rezultatov so skupine otrok, ki so uvrščeni v študijo, premajhne.

Pri ledvičnih tumorjih smo v vseh primerih (devet od devetih) UZ pravilno določili mesto izvora tumorja. Računalniško tomografska preiskava abdominalna je superiorna metoda za potrditev mesta izvora pri ledvičnih tumorjih, hkrati pa

lahko opredeljuje tumorsko invazijo v sosednja tkiva in prikazuje eventualno prizadetost kontralateralne ledvice. Tumorske trombe v renalni veni oz. spodnji votli veni je mogoče prikazovati z UZ preiskavo, najboljše pa so žilna razmerja prikazana pri slikanju z magnetno resonanco.

Pri tumorjih nadledvičnic smo pravilno določili mesto izvora le pri dveh otrocih od petih. Pri prvem od preostalih treh je tumor ležal dokaj nizko, segal je do spodnjega pola leve ledvice. Pri drugem otroku smo ugotavljali tumor, ki izpolnjuje vso levo polovico abdomna in odriva ledvico navzdol. Pri tretjem otroku tumorja desne nadledvičnice nismo mogli ločiti od tumorja ledvice. Skladno z literaturo je, da zgolj UZ opredelitev primarnega mesta pri nadledvičnih tumorjih, ki so večinoma nevroblastomi, ne zadošča. Verjetno je slikanje z magnetno resonanco tista metoda, ki sama zadošča za oceno lokalne razširjenosti nevroblastoma.

Pri retroperitonealnih tumorjih, ki niso pripadali ledvicam ali nadledvičnim žlezam, smo v vseh petih primerih z UZ pregledom ocenili, da gre za retroperitonealne lezije, ki ne pripadajo ledvicam in nadledvičnicam. Lega zunaj nadledvičnih lož in omejenost od ledvic ni bila v nobenem primeru dvomljiva. Vsi retroperitonealni tumorji, ki jim z UZ nismo mogli določiti mesta izvora, so se izkazali za nadledvične tumorje.

Pri medeničnih tumorjih z UZ pregledom v osmih od devetih primerov nismo mogli opredeliti mesta izvora tumorja. Le v enem primeru je bilo mogoče določiti pripadnost tumorja ovariju. Skladno z literaturo je, da je UZ preiskava koristna za začetno razpoznavo tumorjev v medenici. Za oceno mesta izvora in razširjenosti bolezni pa sta metodi izbora računalniška tomografija in / ali slikanje z magnetno resonanco. UZ ocena je še otežkočena ob meteorizmu črevesnih vijug in pri velikih medeničnih tumorjih.

Pri obeh testikularnih malignomih UZ opredelitev ni bila težavna. Tudi po literaturi je ocena senzitivnosti UZ preiskave za razpoznavo testikularnih tumorjev in za razlikovanje med intratestikularnimi in ekstratestikularnimi lezijami blizu 100%.

Z UZ smo pravilno uspeli opredeliti tudi oba malignoma jeter. Določitev pripadnosti lezije jetrom omogoča predvsem poznavanje anatomije hepatalnih in portalnih ven, kar omogoča razločitev jetrnih lezij od velikih tumorjev sosednjih organov.

Neizkušeni preiskovalca pripisujemo nezmožnost določitve pripadnosti ne - Hodgkinovega limfoma antrumu želodca.

### **Literatura:**

1. Silverman FN. Caffey's pediatric X - ray diagnosis. Chicago: Year Book Medical Publishers, Inc., 1994.
2. Kucera ED, Karmazyn B, Cohen MD, Siddiqui AR. Imaging modalities in pediatric oncology. Radiol Clin North Am 1997;35:1281-300.
3. Reynolds M. Pediatric oncology - surgical and radiologic correlations. Radiol Clin North Am 1997;35:1251-63.

4. Caty MG, Shamberger RC. Abdominal tumors in infancy and childhood. *Pediatr Clin North Am* 1993;40:1253-71.
5. Geller E, Smergel EM, Lowry PA. Renal neoplasms of childhood. *Radiol Clin North Am* 1997;35:1391-413.
6. Ng YY, Kingston JE. The Role of radiology in the staging of neuroblastoma. *Clin Radiol* 1993;47:226-35.
7. Abramson SJ. Adrenal neoplasms in children. *Radiol Clin North Am* 1997;35:1415-53.
8. Siegel MJ, Pelvic tumors in childhood. *Radiol Clin North Am* 1997;35:1455-75.
9. Takano H, Smith WL. Gastrointestinal tumors of childhood. *Radiol Clin North Am* 1997;35:1367-89.

# ULTRAZVOČNO VODENE TANKOIGELNE CITOLOŠKE BIOPSIJE OTROŠKIH TUMORJEV

*Franc Guna, Miljeva Rener, Tomaž Vargazon*

## **Povzetek**

*Prikazani so možnosti in metoda ter lastni rezultati ultrazvočno vodenih tankoigelnih citoloških biopsij, ki so bile opravljene v obdobju od 1989 do 1997 pri skupno 142 otrocih, napotenih z Univerzitetne pediatrične klinike v Ljubljani, zaradi suma na ekspanzivni proces. Citološki izvidi vzorcev so bili v 80 odstotkih primerov diagnostični (49 odstotkov pozitivnih, 31 odstotkov negativnih), v 5 odstotkih je bil izvid suspekten, v 15 odstotkih pa je bil biopsijski vzorec neuporaben. Med pozitivnimi izvidi je bilo največ nefroblastomov (13 odstotkov celotnega števila otrok) in prav toliko nevroblastomov (13 odstotkov celotnega števila otrok). Glede na rezultate menimo, da je metoda uspešna, vredna uporabe in minimalno invazivna.*

## **Abstract**

*The report presents the method and possibilities of US-guided fine needle cytology, together with the results of procedures carried out in a group of 142 children referred to us in the period 1989-1997, from the University Department of Pediatrics in Ljubljana, because of a suspected expansive process. The findings of cytological specimens were diagnostic in 80 % of cases (49 % positive, 31% negative), equivocal in 5 %, and diagnostically irrelevant in 15 % of cases. The greatest proportion of positive findings were associated with the diagnoses of neuroblastoma (13 % of all cases) and neuroblastoma (13 % of all cases). With respect to the results obtained, we believe that the method can be regarded as successful, useful and minimally invasive.*

## **Uvod**

Ultrazvočno vodenje posega v kateremkoli delu telesa je omogočeno s pomočjo tekočih ultrazvočnih slik - realnih sonogramov. Tankoigelna biopsija - citološka ali histološka - je odzemanje vzorcev tkiva z iglo, ki je tanjša kot 1 milimeter. Poseg je skoraj brez izjeme možen, če je le bolezenska sprememba ali bolezenska tvorba ultrazvočno vidna (1).

Ultrazvok se v mehkih tkivih odbija bistveno manj kot na površini kovinske igle in ta relativna hiperefleksivnost loči iglo od okolnega tkiva in hkrati omogoča njeno tekoče spremljanje na sonogramih.

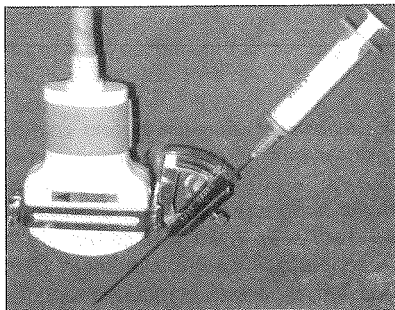
Metoda je indicirana predvsem takrat, kadar ni možna biopsija zgolj po fizikalnem izvidu, bodisi da je ta razmeroma skromen ali pa bi bil poseg brez kontinuirane vizualizacije igle lahko neuspešen ali celo tvegan.

## Preiskovanci in metoda

V preteklem devetletnem obdobju, to je od leta 1989 do 1997, je bila na Onkološkem inštitutu v Ljubljani opravljena ultrazvočno vodena tankoigelna citološka biopsija (v nadaljevanju tudi biopsija) pri skupno 142 otrocih, ki so bili napateni na poseg iz Univerzitetne pediatrične klinike zaradi suma na žariščni ali infiltrativni ekspanzivni proces (2, 3). Pri vseh preiskovancih so bile že prej opravljene potrebne klinična, humoralna ter slikovna diagnostika in je bila biopsija torej premišljeno indicirana.

Čeprav na splošno tankoigelne biopsije niso bolj boleče kakor venepunkcija ali intramuskularna injekcija, smo jih pri otrocih skoraj vse opravili v splošni anesteziji - največkrat v zgodnjih dopoldanskih urah. Tako otrokom zaradi predvidene anestezije in najčešče transabdominalnega posega ni bilo treba ostati predolgo tešč (4).

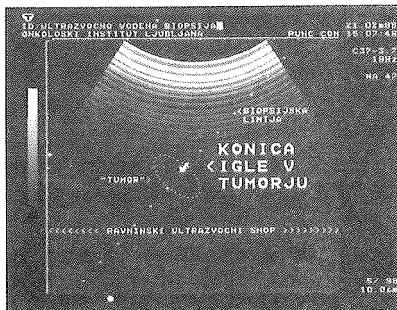
Biopsije smo nadzirali s pomočjo ultrazvočnih aparatov Philips SDR 1550 XP, TOSHIBA SSA 240A ter 340A s pripadajočimi sektorskimi, konveksnimi in linearnimi ultrazvočnimi sondami, frekvenc 3,0 do 7,5 MHz. Hkrati s sondami smo vedno uporabljali tudi pripadajoča igelna vodila, ki zagotavljajo skupaj z računalniško izrisano biopsijsko linijo na sonogramu, predvidljivo, zanesljivo in



**Slika 1.**

Konveksna ultrazvočna sonda z iglo v igelnem vodilu

varno vodenje igle do sonografsko izbranega cilja - tumorja (Slika 1, Slika 2). Najčešče smo uporabljali igle debeline 0,7 mm, ki pa so bile tudi fleksibilne, kar je nujno potrebno, ko punktiramo respiratorno pomične organe ali strukture. Površino kože smo pred posegom razkužili s Cetavlonom in 70 odstotnim izo-



**Slika 2.**

Schema ultrazvočno vodene biopsije na sonografskem vidnem polju

propilnim alkoholom, površino sonde pa le z izopropilnim alkoholom. Igelno vodilo je bilo razkuženo z raztopino glutaraldehida, sonologove roke pa oblečene v sterilne rokavice za enkratno uporabo. Kot kontaktno sredstvo med kožo in sondo smo uporabljali sterilni gel Aquasonic, proizvajalca Parker, v zadnjem obdobju pa z enako dobrim uspehom tudi fiziološko raztopino.

Pri jemanju vzorca s tanko iglo si lahko pomagamo z rahlo aspiracijo s pomočjo brizgalk, vendar moramo ob tem paziti, da ne pride do vdora krvi, ki nam pokvari vzorec. Prav zaradi te možnosti opravimo prvo biopsijo raje brez aspiracije (5), le s pomikanjem igle v tumorju naprej in nazaj (Slika 3). Šele, če



**Slika 3.**

Konica tanke igle v levkemično infiltriranem levem otroškem testisu

sodelujoči citolog, ki opravi takojšnji mikroskopski pregled vzorca, ugotovi, da punktat ni diagnostičen, ponovimo biopsijo z rahlo aspiracijo.

## Rezultati

Uspešnost ultrazvočno vodenih tankoigelnih citoloških biopsij smo ugotavljali glede na citološke izvide dobljenih vzorcev: diagnostični (pozitivni ali negativni) izvidi so pomenili tudi uspešno biopsijo, suspektni citološki izvidi ter tisti, kjer je bil vzorec opredeljen kot neuporaben, pa so označevali neuspešno biopsijo, pa čeprav je bilo moč zagotoviti, da je konica igle bila v leziji in je bil vzorec torej vzet iz zelenega mesta. Po teh merilih dobljeni rezultati so prikazani v tabeli. Iz nje je razvidno, da je bila biopsija uspešna v 114 primerih (80 odstot-

**Tabela**

Citološki izvidi	Število	%
Nefroblastomi	18	13
Nevroblastomi in ganglionevroblastomi	18	13
PNET, Ewing	4	3
Limfomi	7	5
Drugi malignomi	22	15
<b>Pozitivni skupaj</b>	<b>69</b>	<b>49</b>

Citološki izvidi	Število	%
Benigni tumorji	6	4
Vnetja	17	12
Drugo	22	15
<b>Negativni skupaj</b>	<b>45</b>	<b>31</b>
<b>Diagnostični skupaj</b>	<b>114</b>	<b>80</b>
Suspektni	7	5
Neuporabni	21	15
<b>Skupaj</b>	<b>142</b>	<b>100</b>

Tabela. Prikaz rezultatov (citoloških izvidov) ultrazvočno vodenih tankoigelnih citoloških biopsij pri 142 otrocih.

kih), neuspešna pa v 28 primerih (20 odstotkih). Nasproti celotnemu številu je bil citološki izvid v 69 primerih (49 odstotkih) označen kot pozitiven, kar pomeni malignom, v 45 primerih (31 odstotkih) pa negativen, kar pomeni benignen proces (benigni tumorji, vnetja, drugo). Med pozitivnimi izvidi je bilo diagnosticiranih 18 nefroblastomov in 18 nevroblastomov, kar znaša 26 odstotkov celotnega števila biopsij, v 33 primerih (23 odstotkih) biopsij pa je šlo za druge maligne tumorje.

## Diskusija

Rezultati so primerljivi z rezultati, objavljenimi v literaturi (6, 7). Poseben problem so diagnostično neuporabni vzorci. Iz opisov mikroskopskih pregledov materiala je razvidno, da je šlo v teh primerih pogosto za nekroze ali pa vzorec, v katerem ni bilo celic. Sonolog lahko zagotovi, da je bila konica igle v leziji, ne more pa zagotoviti, da bo vzorec, dobljen s tistega mesta, diagnostičen. Prav zato je ob sami biopsiji potreben citolog, ki s takojšnjim mikroskopskim pregledom oceni uporabnost vzorca.

Med vsemi 142 biopsijami je bil zaznan tudi en zaplet: postpunkcijsko iztekanje sicer citološko negativne tekočine iz enormne ciste v vranici. Posledica je bila tolikšno draženje peritoneja, da je bila opravljena operativna odstranitev ciste skupaj z vranico že nekaj dni po punkciji in ne kasneje, kar je bilo sicer predvideno. Iz takšnega zapleta se tudi potrjuje pravilo, da je punkcijo ciste, če je le možno, potrebno opraviti na mestu, kjer je njena stena najdebelejša ali skozi parenhim organa, ki mu pripada. Ti dve strukturi namreč lahko prepreči ta postpunkcijsko iztekanje tekočine.

## Zaključek

Ultrazvočno vodena tankoigelna citološka biopsija je učinkovita in tudi najmanj invazivna verifikacijska metoda plitvo in globlje ležečih otroških tumorjev. Debeline najčehšče rabljenih tankih igel ne presegajo debeline kirurške šivanke, tekoči sonogrami opazovanega področja pa nam omogočajo stalno nadziranje in vodenje igle ter tako pomagajo izogibati se občutljivim tkivnim strukturam



in hkrati pripeljati konico igle na zeleno mesto (8). Skupaj z izkušenim citologom metoda omogoči otroku in njegovemu lečemu zdravniku razmeroma kratko pot do diagnoze.

## Literatura

1. Rainer CO, Wellauer J. Ultrasound-guided biopsy and drainage. Berlin: Springer-Verlag, 1986.
2. Kleinau H, Reitzig P, Raab A et al. Ultraschall-geleitete Feinnadelbiopsie in der Tumordiagnostik. Arch Geschwulstforsch 1986;56:39-43.
3. Fornage B, Peetrons P, Djelassi L et al. Ultrasound guided aspiration biopsy of breast masses. Y Belge Radiol 1987;70:287-298.
4. Sstrom CL, Abbitt PL, Feldman PS. Ultrasound guidance for biopsy of omental abnormalities. J Clin Ultrasound 1992;20:27-36.
5. Fagelman D, Chess Q. Nonaspiration fine-needle cytology of the liver: a new technique for the obtaining diagnostic samples. AJR 1990;155:1217-9.
6. Verbanck JJ, Crape AA, Dejonckheere TJ et al. US-guided percutaneous fine-needle biopsy of parauterine pelvic tumors. Br J Radiol 1988;71:683-6.
7. Niceforo JR, Coughlin BF. Diagnosis of renal cell carcinoma: value of fine-needle aspiration cytology in patients with metastases or contraindications to nephrectomy. AJR 1993;161:1303-5.
8. Holm HH, Skjoldbye B. Interventional ultrasound. Ultrasound Med Biol 1996;22:773-89.

## ZDRAVLJENJE S KEMOTERAPIJO

Jožica Anžič, Majda Benedik Dolničar

### *Izvleček*

Citostatik so prvič uporabili za zdravljenje otroške levkemije pred 50. leti. Danes s pomočjo kemoterapije (KT) ozdravi večina otrok z akutno limfoblastno levkemijo in tudi večina otrok s solidnimi novotvorbami. Citostatiki delujejo na vse celice, ki se delijo ali pripravljajo na delitev. Relativno selektivnost citostatikov omogoča sorazmerno večji delež celic, ki proliferira v tumorju kot v zdravih tkivih. Za zdravljenje otroškega raka običajno kombiniramo več citostatikov. Njihov zdravilen učinek je odvisen od časovne intenzivnosti zdravljenja in dovolj velikih odmerkov zdravila. Zdravljenje s KT spremljajo toksične okvare zdravih tkiv. Najpogostejši nezaželeni učinki KT so: slabost, bruhanje, alopecija, zavora kostnega mozga in poškodba sluznic prebavil. Osnovna naloga KT je njen sistemski učinek, tj. zatrtje subkliničnih zasevkov raka. Nekateri deli telesa predstavljajo zavetišče za rakave celice pred delovanjem citostatikov in so potrebni posebni načini dajanja, da je učinek zavetišča premagan. Pri otroku ima KT veliko vlogo tudi pri lokoregionalnem nadzoru bolezni. Zaradi fizioloških posebnosti so lahko toksični učinki KT pri otroku specifični in daljnosežni. Posebnosti otroškega telesa včasih zahtevajo drugačne terapevtske odmerke zdravil kot pri odraslem.

Članek podaja še kratek pregled o vlogi kemoterapije pri zdravljenju najpogostejših vrst otroškega raka in perspektiv nadaljnjega razvoja KT.

### *Abstract*

50 years ago, the first anticancer drug for pediatric leukemia has been used. More than half of children with acute lymphatic leukemias or solid tumors are cured today. Anticancer drugs have an effect on actively dividing cells or cells that are preparing themselves for mitosis. A higher proportion of cell population is usually proliferating in tumors than in normal tissues, thus enabling relatively selective effect of chemotherapy. For the treatment of pediatric cancers mostly multiple drugs regimens are used. Adequate doses of drugs and time dose intensity are important. Chemotherapy may produce adverse effects in normal tissues. Nausea and vomiting, alopecia, myelosuppression, mucositis are the most common toxicities. The most important role of chemotherapy is its systemic effect ie. to destroy micrometastases. Some parts of the body function as sanctuaries for cancer cells and special routes of drug delivery are needed to overcome the protection. Chemotherapy is important for the loco-regional disease control in pediatric cancer patients. The growing child may be more vulnerable than an adult patient to the adverse effects and delayed sequelae of anticancer drugs. Due to physiological differences, therapeutic doses are also sometimes different for a child opposed to an adult. The current

*chemotherapy for common childhood malignancies is briefly described and some possibilities for future development are mentioned.*

## **Uvod**

Leto 1947 štejemo za rojstno leto onkološke KT, ker je bilo takrat objavljeno poročilo o protirakavem delovanju nitrogen mustarda. Že leto zatem je skupina raziskovalcev iz Bostona z metotreksatom dosegla prepričljive, čeprav le začasne, remisije otroške akutne levkemije (1). Prav uspehi zdravljenja otroškega raka s citostatiki so v naslednjem desetletju pomembno prispevali k dokončni uveljavitvi KT (npr. uspešnost aktinomocina D v zdravljenju Wilmsovega tumorja, učinkovitost ciklofosfamida pri zdravljenju endemskega Burkittovega limfoma, novi učinkoviti citostatiki za zdravljenje otroške levkemije) (1,2,3).

Odkritja vse več novih zdravil proti raku in uporaba več citostatikov hkrati so omogočili prave ozdravitve otrok z levkemijo in pomembne uspehe pri zdravljenju solidnih vrst otroškega raka. Pred kemoterapevtsko ero je s pomočjo operacije in obsevanja ozdravelo manj kot 20 odstotkov otrok s solidnimi tumorji, otroci oboleli z levkemijo pa so zaradi bolezni vsi umrli. S pomočjo KT (in seveda tudi drugih izboljšav zdravljenja) danes ozdravi daleč več kot polovica otrok, obolelih z rakom (4).

Velike uspehe KT je omogočilo tudi zgodnje spoznanje, da so potrebni standardni kriteriji in metodologija za oceno empiričnih izkušenj in da le študije, ki zajamejo dovolj veliko število bolnikov, hitro in prepričljivo odgovorijo na zastavljena vprašanja. Že konec 50. let in v začetku 60. let so se najprej v ZDA in nato v Evropi, začeli povezovati otroški onkologi v klinične raziskovalne skupine, kar je omogočilo hiter razvoj KT in sodobne dobre rezultate zdravljenja otroškega raka.

## **Delovanje citostatikov**

Podobno kot ionizirajoče sevanje večina citostatikov deluje predvsem na celice, ki se delijo ali se na delitev pripravljajo. Motijo presnovo in podvajanje jedrnih kislin ali pa spreminjajo znotraj celične tubularne strukture, ki oblikujejo delitveno vreteno. Njihovemu učinku so zato izpostavljena vsa tkiva, ki se hitro obnavljajo. Praviloma je delež celic, ki proliferirajo večji v rakavem tkivu, kot v drugih tkivih bolnika. To omogoča relativno selektiven učinek citostatikov in njihovo klinično uporabo. Podobno kot so mikrobi lahko odporni za antibiotike, so tudi rakave celice lahko odporne (ali takšne postanejo) za delovanje enega ali več citostatikov. Mehanizmi, s katerimi se lahko rakave celice izmuznejo učinkom zdravila, so različni. V otroški onkologiji je danes morda največ znanega o tako imenovanem P-glikoproteinu celične membrane, ki kot nespecifična črpalka izganja citostatike iz celice in onemogoča doseganje terapevtske koncentracije citostatikov v njej. Celice, ki imajo veliko P-glikoproteina v celični membrani, so zato odporne za delovanje kemično zelo različnih citostatikov (5).

Če so v novotvorbi tudi kloni, ki so odporni proti delovanju enega ali več citostatikov, pridobe selekcijsko prednost pod vplivom zanje neučinkovitih zdravil in sčasoma predstavljajo večino maligne populacije.

## **Klinična uporaba citostatikov**

### ***Znanje o KT je empirično.***

Zdravilo, ki v predkliničnih preizkusih izkaže prepričljivo protirakavo delovanje, se mora preizkusiti še v kliničnih študijah, ki potekajo v treh zaporednih fazah. V prvi fazi ugotavljajo primerne terapevtske odmerke, farmakološke lastnosti in spekter toksičnosti zdravila. V drugi fazi preučujejo učinek zdravila proti različnim novotvorbam. V tretji fazi kliničnega preizkušanja pa se ugotavlja, če rezultati uporabe novega zdravila prekašajo uspehe standardnega zdravljenja določene rakave bolezni (6,7).

Podobno potekajo klinična preizkušanja novih kombinacij citostatikov, od katerih je vsak posamičen že priznano zdravilo.

Danes praviloma za zdravljenje otroškega raka kombiniramo več citostatikov hkrati in/ali zaporedno. Zdravila so izbrana tako, da se njihov terapevtski učinek na tumorske celice sešteva ali celo potencira, toksični učinki na zdrava tkiva pa kar najmanj prekrivajo. S kombiniranim zdravljenjem torej dosežemo boljši zdravilni učinek in manj toksičnih sopojavov kot z monoterapijo. Hkrati preprečujemo razvoj rezistence za učinek KT. Če je klon tumorskih celic neobčutljiv za enega ali celo več citostatikov, je še vedno lahko dovzeten za delovanje vsaj enega izmed zdravil v kombinaciji.

Za zdravilen učinek citostatikov je kritično pomembna časovna intenzivnost zdravljenja (v angleški literaturi  $DI = \text{dose intensity}$ ), ki jo izražamo z miligrami zdravila/ $m^2$ /teden (5). KT vedno uniči le del rakavih celic. Če so razmiki v dajanju citostatikov kratki, KT po določenem času toliko zmanjša tumorsko breme, da je organizem sposoben zatreti preostanek bolezni z lastnimi mehanizmi (ki seveda, danes še zdaleč niso povsem pojasnjeni). Predolgi intervali med dajanjem citostatikov dovolijo, da del prej spečega tumorja znova proliferira do take mere, da s KT ne dosežemo tolikšne tumorske razbremenitve, da bi organizmu omogočili ozdravitev (6).

Tudi prenizki odmerki zdravil ogrozijo končni uspeh KT. Za zadovoljiv zdravilni učinek je potrebno, da so rakave celice dovolj dolgo izpostavljene terapevtskim koncentracijam zdravila (v angleški literaturi  $AUC = \text{area under the drug concentration time curve}$ ). Tako npr. za polovico znižan odmerek zdravila lahko pomeni kar nekajkratno poslabšanje tumoricidnega učinka (4).

### ***Toksičnost KT***

Vsi citostatiki imajo nizek terapevtski indeks. KT lahko spremljajo zgodnji nezaželeni učinki, ki nastopijo že med samim zdravljenjem, nekaj dni ali tednov po njej. Nekateri citostatiki so lokalno toksični: povzročijo vnetje periferne vene skozi katero dajemo zdravilo (npr. nitrogen mustard), ob ekstravazaciji pa hudo poškodujejo tkivo in povzročijo njegovo nekrozo (npr. nitrogen mustard, melfalan, antraciklini, aktinomycin D, vinka-alkaloidi, epipodofilini, lomustin in karmustin, dakarbazin). Številni citostatiki dražijo kemoreceptorje v sluznici prebavil in sprožijo slabost in bruhanje. Veliko citostatikov poškoduje tkiva, ki se hitro obnavljajo: odtod prehodna zavora kostnega mozga, mukozitisi in izguba las. V tabeli so navedeni zgodnji toksični sopojavi citostatikov, ki jih pogosto uporabljamo za zdravljenje raka pri otrocih.

## Toksičnost citostatikov (povzeto po 6 in 7)

	LT	S/B	KM	A	M	
<b>Antimetaboliki</b>						
metotreksat		-+	-+		+	dermatitis, hepatitis, pnevmonitis, nevro in nefrotoksičnost, osteoporoza
arabinozid C		+	+		+	hepatitis, nevrotoksičnost, konjunktivitis, dermatitis
6-tiogvanin		-+	+		+	hepatotoksičnost
6-merkaptopurin		-+	+		-+	hepatotoksičnost, bolečine v trebuhu
<b>Alkilirajoči citostatiki</b>						
ciklofosamid		+	+	+	+	hemoragični cistitis, hiperpigmentacije, motnje prometa vode, kardiotoksičnost
ifosfamid		+	+	+	+	hemoragični cistitis, nefrotoksičnost, nevrotoksičnost
nitrogen mustard	+	+	+	+	+	nevrotoksičnost
melfalan	+	+	+		+	diareja
lomustin in karmustin	+	+	+		+	nefrotoksičnost, pulmotoksičnost, hepatotoksičnost
cisplatin			+	-+	+	nevrotoksičnost, ototoksičnost, nefrotoksičnost
karboplatin			+	+	+	hepatotoksičnost
dekarbazin	+	+	-+	-+	+	hepatotoksičnost
prokarbazin		+	+		+	nevrotoksičnost, dermatitis, mialgije
<b>Rastlinski alkaloidi</b>						
vinkristin	+		-+	-+		nevrotoksičnost, motnje prometa vode, obstipacija, bolečine v čeljustih
vinblastin	+	-+	+	-+	+	nevrotoksičnost
etopozid in tenipozid	+	+	+	+	+	nevrotoksičnost, anafilaktične reakcije

	LT	S/B	KM	A	M	
<b>Antibiotiki</b>						
daunomicin,	+	+	+	+	+	kardiotoksičnost doksorubicin in epidoksorubicin
aktinomicin D	+	+	+	+	+	hepatotoksičnost, hiperpigmentiranost, dermatitis
bleomicin		-+		-+	+	dermatitis, hiperpigmentiranost, alergične reakcije, pulmotoksičnost
<b>Drugi citostatiki</b>						
L-asparaginaza						anafilaktične reakcije, koagulacijske motnje, pankreatitis, hepatotoksičnost, nevrotoksičnost, hiperglikemija

LT = lokalna toksičnost ob ekstravazaciji

S/B = slabost in bruhanje

KM = zavora kostnega mozga

A = alopecija

M = mukozitis

Določene kombinacije zdravil in bolezenskih stanj lahko sprožijo nenavadno toksično klinično sliko, kot je npr. veno-okluzivna bolezen, ki jo srečujemo predvsem pri zdravljenju Wilmsovega tumorja ledvic z aktinomicinom D in vinkristinom in po presaditvah kostnega mozga. Poškodba kapilar povzroči klinične in biokemične znake jetrne okvare, lahko tudi ascites in porast telesne teže. V posebno hudih primerih toksična okvara vodi v progresivno multiorgansko odpoved (9,10)..

Kasne neugodne posledice zdravljenja so podrobneje opisane v drugih prispevkih zbornika tega srečanja.

### **Načini dajanja KT**

Osnovni cilj KT je njen sistemski učinek, tj. zatrtje bolezni v oddaljenih subkliničnih žariščih, ki bi lahko ogrozila življenje bolnika kljub uspešni lokoregionalni ozdravitvi bolezni z operacijo in/ali obsevanjem. Nekateri citostatiki (npr. ciklofosamid) pridobe protirakavo učinkovitost šele po biotransformaciji v telesu (6). Da lahko dosežejo zdravila zaželen sistemski učinek jih dajemo intravenosko (bolj poredko subkutano ali intramuskularno) in peroralno. Z dolžino infuzije vplivamo tudi na terapevtski indeks citostatika. Daljše infuzije nekaterih citostatikov lahko zmanjšajo toksične sopojave, tumoriciden učinek zdravila pa se ohranja ali celo povečuje (5).

Nekateri predeli telesa lahko nudijo zavetišče tumorskim celicam, kjer se izognejo učinkom sistemske KT. Tako npr. celice na obrobju možganskega tu-

morja parazitirajo žilje zdravega možganskega tkiva, ki predstavlja relativno prepreko za prestop zdravil. Nekatere študije so ugotovile tudi povišano ekspresijo P-glikoproteina na endotelijskih celicah tumorskega ožilja (11).

Moda pri dečkih, obolelih z akutno limfoblastno levkemijo, tudi lahko nudijo zavetišče levkemičnim celicam (12).

Da zdravila delujejo tudi na tumorske celice v zavetiščih, uporabljamo v klinični praksi uporabljamo predvsem dve tehniki:

- regionalno dajanje citostatikov ali/in
- intravensko dajanje citostatikov v posebno visokih odmerkih.

Za preprečevanje in/ali zdravljenje infiltracije mening z levkemičnimi (ali limfomskimi celicami) vbrizgavamo kortikosteroide, arabinozid C in metotreksat v likvorski prostor ob lumbalni punkciji ali prek Ommaya rezervoarja.

Dajanje zdravil skozi arterijo, ki tumor prehranjuje, tudi lahko izboljša terapevtski indeks citostatikov. Zdravilo v tumorju doseže višjo koncentracijo kot po intravenskih odmerkih.

Podporno zdravljenje včasih omogoča tako visoke odmerke citostatikov, da ti dosežejo terapevtske koncentracije v likvorju in/ali drugih zavetiščih raka. Zdrave celice aktivno prenašajo folinsko kislino v svojo notranjost, levkemične celice pa tega ne zmorejo. Ob zdravljenju z visokimi odmerki metotreksata, lahko s folinsko kislino preprečimo poškodbe zdravih tkiv (13).

Visoki odmerki ciklofosfamida imajo zdravilen učinek na nekatere možganske tumorje. Z rastnim faktorjem za granulocite skušamo omiliti in skrajšati posledično težko nevtropenijo (14).

### ***Posebnosti KT v otroški dobi***

Vrste raka, ki se pojavljajo pri otrocih, so večinoma novotvorbe s hitro proliferacijo in zato tem bolj dovzetne za učinke kemoterapije. KT ima v zdravljenju otroškega raka zato pomembno vlogo pri obvladovanju lokalne in regionalne bolezni. Prvotno prevelike bule za radikalno operacijo lahko s KT toliko zmanjšamo, da je možna popolna odstranitev tumorja. Tudi tako obsežne operacije, da bi otroka iznakazile ali funkcijsko okvarile, praviloma niso več potrebne. KT lahko odpravi potrebo po obsevanju, ali vsaj zmanjša potrebno dozo obsevanja in s tem zmanjšuje njegove neugodne posledice.

Po drugi strani pa je pomen adjuvantne kemoterapije za zdravljenje otroškega raka še večji kot v zdravljenju raka pri odraslih. Rak pri otroku je od vsega začetka sistemska bolezen, kjer pogosto oddaljene mikrometastaze spremljajo še majhen primarni tumor.

Zaradi bioloških posebnosti so otroška tkiva lahko posebej in specifično ranljiva za citostatike. Okvare zaradi KT se lahko pokažejo šele v odrasli dobi (npr. sterilnost), nekatere sčasoma celo napredujejo (npr. okvare srca zaradi antraciklinov). Izbor zdravil mora biti zato še posebej pretehtan. Potrebno je tudi iskanje morebitnih zgodnjih toksičnih znakov, saj se nekatere poškodbe popravijo, če prenehamo dajati zdravilo, ki jih je povzročilo. KT mora spremljati

dobro podporno zdravljenje, s katerim preprečimo ali omilimo marsikateri toksični učinek citostatikov.

Zaradi posebnosti otroškega metabolizma ter drugačnega delovanja organov, ki zdravilo eliminirajo iz telesa, je tudi farmakokinetika citostatikov pri otrocih drugačna kot pri odraslih. Včasih so za primerljiv zdravilen učinek pri otrocih potrebni drugačni odmerki zdravil na kilogram telesne teže (ali enoto telesne površine) kot pri odraslih bolnikih (4)

## **Sodobna KT za najbolj pogoste vrste otroškega raka**

### ***Akutne levkemije***

Akutne limfatične levkemije predstavljajo večino otroških levkemij. Zdravljenje levkemije poteka praviloma le s KT, le pri manjšini otrok je še potrebno obsevati glavo zaradi preprečevanja ali zdravljenja meningealne infiltracije z levkemičnimi celicami. Primarno zdravljenje poteka v več fazah. Najprej skušamo z intenzivno KT doseči klinično remisijo bolezni, čemur sledi podobno intenzivna faza za konsolidacijo remisije. Vse sodobne uspešne kemoterapevtske sheme kombinirajo v obeh intenzivnih fazah zdravljenja številna zdravila, nekatere tudi citostatike v posebno visokih odmerkih. Tudi časovna intenzivnost zdravljenja je visoka v obeh fazah. Sledi manj intenzivno večmesečno zdravljenje, ki pri bolnikih z limfatično levkemijo poteka praviloma le s peroralnimi zdravili. V prvi remisiji je presaditev matičnih krvotvornih celic priporočljiva le za bolnike z določenimi podvrstami mieloične levkemije in le za zelo redke bolnike z akutno limfatično levkemijo, pri katerih je tveganje za ponovitev bolezni posebno visoko. Presaditev krvotvornih matičnih celic je oblika posebno intenzivnega podpornega zdravljenja, ker omogoči uporabo visokih odmerkov KT in/ali obsevanje celega telesa pri čemer uničimo za konvencionalno zdravljenje že rezistenten preostanek bolezni. Hkrati s takim zdravljenjem nepopravljivo poškodujemo kostni mozeg bolnika. Pri zdravljenju akutnih levkemij imajo alogenične presaditve lahko še dodaten zdravilen učinek, ker vnešene imunske celice pripomorejo k zatrtju novotvorbe v prejemniku (15,16).

S sodobnim zdravljenjem dosežemo dolgotrajno remisijo bolezni, ki jo enačimo z ozdravitvijo pri več kot 70 odstotkov otrok z akutno limfatično levkemijo. Čeprav doseže remisijo tudi večina otrok z akutno mieloično levkemijo, pa je število otrok, ki trajno ozdravijo, dosti manjše (17).

### ***Možganski tumorji***

Redki primarni možganski tumorji zasevajo zunaj centralnega živčnega sistema, pa še ti manj pogosto kot biološko sorodne ekstrakranialne novotvorbe. Šele v 80. letih se je KT dokončno uveljavila kot uspešna metoda za lokalni nadzor možganskih tumorjev. Današnji rezultati zdravljenja s KT pa so zelo različni glede na vrsto tumorja. Za nekatere tumorje še ni uspešne KT (npr. visoko maligni gliomi možganskega debla), pri drugih so rezultati vzpodbujajoči, a še ne povsem zadovoljivi (npr. pri meduloblastomu). Nekateri tumorji pa so zelo dovzetni za učinek citostatikov (npr. nekateri germinalni tumorji, nizko maligni supraoptični gliomi), kar omogoča zmanjšanje ali odložitev obsevanja



glave, ki bi imelo za otroka neugodne kasne nevropsihološke in nevroendokrine posledice (18).

### ***Ne-Hodgkinovi maligni limfomi***

Pri otroku so ne-Hodgkinovi maligni limfomi visoko maligne bolezni. Zdravljenje s KT poteka po istih načelih kot zdravljenje akutne limfatične levkemije, za nekatere oblike ne-Hodgkinovih limfomov uporabljamo sploh iste sheme zdravljenja kot za levkemije. Obsevanje večinoma ni več potrebno. Uspehi zdravljenja so tudi podobni rezultatom zdravljenja akutnih limfatičnih levkemij (19).

### ***Hodgkinova bolezen***

Sodobne sheme zdravljenja Hodgkinove bolezni pri otrocih se med seboj precej razlikujejo glede na to, kolikšen poudarek dajejo vlogi KT v razmerju z obsevalnim zdravljenjem. Razvoj se nagiba k poudarjanju vloge zdravljenja s KT in zmanjševanju obsevanja. Ob tem pričakujemo vsaj enakovredne rezultate glede ozdravljenja bolnikov, obenem pa manj neugodnih kasnih posledic zdravljenja. Rezultati zdravljenja Hodgkinove bolezni so podobni rezultatom zdravljenja ne-Hodgkinovih malignih limfomov in akutnih limfatičnih levkemij (20).

### ***Nevroblastom***

Nevroblastom je bolezen pri kateri danes še ne znamo dobro predvideti njene biološke agresivnosti. Izid zdravljenja je vsekakor odločilno odvisen od stadija bolezni in starosti otroka. Lokalno omejeno bolezen ozdravi operacija. Pri razširjeni bolezni pa tudi s kombiniranim zdravljenjem (operacija, obsevanje in intenzivna KT) večini bolnikov le podaljšamo življenje, ozdravitve pa ne dosežemo (21).

### ***Wilmsov tumor***

Wilmsov tumor je večinoma zelo občutljiv za delovanje citostatikov. Za ozdravitev bolezni, ki je malo razširjena, zadostujeta le operacija in zdravljenje s KT. Pri višjih stadijih bolezni pa je za možnost ozdravitve potrebno tudi obsevanje. Velika večina bolnikov z Wilmsovim tumorjem ozdravi (prek 80 odstotkov) (22).

### ***Tumorji mehkih tkiv - rabdomiosarkom***

Najpogostejši mehko tkivni tumor otroške dobe je rabdomiosarkom. Kemosenzitivnost tumorja je odvisna od histološkega tipa: alveolarni rabdomiosarkom je manj dovzeten za citostatike. Za zdravljenje kombiniramo operacijo, obsevanje in KT. Če je bolezen le lokalno ali regionalno razširjena, se rezultati kombiniranega zdravljenja približujejo uspehom zdravljenja limfatičnih neoplazem, le pri rizičnih parameningealnih lokalizacijah bolezni ali alveolarni histologiji tumorja so manj ugodni. Prognoza bolezni pri bolnikih z oddaljenimi metastazami pa je slaba (23).

### ***Kostni tumorji***

Osteosarkomi so dovzetni za delovanje nekaterih citostatikov. Predoperativna KT pogosto zmanjša tumor, tako da amputacija ni potrebna. Sodobno zdravljenje omogoča ozdravitev več kot polovici bolnikov. V zdravljenju Ewingovega

sarkoma kombiniramo KT z operacijo in/ali obsevanjem. Kemoterapija bistveno pripomore, da je potrebna operacija manj obsežna in tudi lahko zmanjša potrebno obsevanje (24).

### ***Germinalni tumorji***

Dovzetnost teh tumorjev za KT je odvisna od histološke slike tumorja. Malignejše različice so običajno kemosenzitivne. Izid celokupnega zdravljenja je odvisen od velikosti in lokalizacije bolezni, njene razširjenosti in histološke zvrsti.

### ***Zaključne misli o KT za zdravljenje otroškega raka***

Letos je minilo 50 let od objave prvega poročila o možnostih zdravljenja otroškega raka s KT. V dosedanji klinični uporabi se je KT izkazala kot uspešno orožje proti večini novotvorb, ki se pojavljajo v otroški dobi. Njena prva naloga je uničenje mikrometastaz, nič manj pa ni pomembna njena vloga pri zatrtju raka na primarnem mestu in na mestih klinično vidnih zasevkov. Tudi s pomočjo KT pa danes še ni mogoče ozdraviti raka pri vsakem otroku. Tako pri nekaterih vrstah razširjenega raka (npr. nevroblastom) KT ni dovolj učinkovita, da bi ozdravela večina otrok. Tudi pri boleznih, kjer s KT dosežemo ozdravitev večine bolnikov (npr. akutna limfatična levkemija), nekateri otroci še vedno umirajo zaradi bolezni. Klinične raziskave iščejo različne poti, da bi rezultate KT še izboljšale: odkrivanje novih citostatikov, izboljšanje terapevtskega indeksa že znanih zdravil z novimi oblikami citostatikov, visoko odmerjanje citostatikov ob intenzivnem podpornem zdravljenju, kombinacije KT z imunoterapijo. Možen napredek se kaže tudi z izsledki nekaterih predkliničnih raziskav, predvsem s pomočjo molekularno genetskih tehnik.

### **Literatura**

1. Malpas JS. Cancer in children. In: Jones PHM, ed. Topics in paediatrics I. London: Pitman Medical, 1979:10-25.
2. Ziegler JL. Early studies of Burkitt's tumor in Africa. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1986;8:63-5.
3. Pochedly C. Lois Murphy, M.D. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1986;8:58-62.
4. Berg SL, Grisell DL, DeLaney TF, Balis FM. Principles of treatment of pediatric solid tumors. *Pediatr Clin North Am* 1991;38:249-67.
5. Adamson PC, Horowitz ME, Poplack DG. The child with recurrent solid tumor. *Pediatr Clin North Am* 1991;38:489-504.
6. Balis FM, Holcenberg JS, Poplack DG. General principles of chemotherapy. In: Pizzo PA, Poplack DG, eds. Principles and practice of pediatric oncology. 2nd ed. Philadelphia: JB Lippincott, 1989: 197-245.
7. Weitman S, Ochoa S, Sullivan J et al. Pediatric phase II cancer chemotherapy trials: a Pediatric Oncology Group study. *J Pediatr Hematol Oncol* 1997;19:187-91.

8. Bleyer AW. Cancer chemotherapy in infants and children. *Pediatr Clin North Am* 1985;32:557-74.
9. Bisogno G, de Kraker J, Weirich A et al. Veno-occlusive disease of the liver in children treated for Wilms tumor. *Med Pediatr Oncol* 1997;29:245-51.
10. Rowe JM, Ciobanu N, Ascensao J et al. Recommended guidelines for the management of autologous and allogeneic bone marrow transplantation. *Ann Int Med* 1994; 120:143-58.
11. Kadota RP. Perspectives on investigational chemotherapy and biologic therapy for childhood brain tumors. *J Pediatr Hematol Oncol* 1996;18:13-22.
12. Poplack DG. Acute lymphoblastic leukemia in childhood. *Pediatr Clin North Am* 1985;32:669-97.
13. Borsi JD, Sagen E, Moe PJ. Rescue leucovorin after intermediate and high-dose methotrexate. *Pediatr Hematol Oncol* 1990;7:347-63.
14. Mc Cowage GB, Friedman HS, Moghrabi A et al. Activity of high-dose cyclophosphamide in the treatment of childhood gliomas. *Med Pediatr Oncol* 1998;30:75-80.
15. Parkman R. Bone marrow transplantation in the 1990 s. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1994;16:3-5.
16. Seeger RC, Reynolds PC. Treatment of high-risk solid tumors of childhood with intensive therapy and autologous bone marrow transplantation. *Pediatr Clin North Am* 1991;38:393-24.
17. Fink FM, Gadner H. Acute Leukämien in Kindersalter. *Wien Med Wochenschr* 1991; 141:190-5.
18. Plowman PN. Tumours of the central nervous system. In: Plowman PN, Pinkerton CR eds. *Paediatric oncology*. 1st ed. London: Chapman Hall, 1992:240-67.
19. Magrath I. Malignant non-Hodgkin's lymphomas in children. In: Pizzo PA, Poplack DG, eds. *Principles and practice of pediatric oncology*. 2nd ed. Philadelphia: JB Lippincott, 1989:537-75.
20. Patte C. Childhood non Hodgkin's lymphoma. In: Plowman PN, Pinkerton CR, eds. *Paediatric oncology*. 1st ed. London: Chapman Hall, 1992:198-214.
21. Levanthal BG, Donaldson SS. Hodgkins disease. In: Pizzo PA, Poplack DG, eds. *Principles and practice of pediatric oncology*. 2nd ed. Philadelphia: JB Lippincott, 1989: 577-94.
22. Green DM. Wilm's tumour. *Eur J Cancer* 1997;33:409-18.
23. Raney RB, Hays DM. Rhabdomyosarcoma and the undifferentiated sarcomas. In: Pizzo PA, Poplack DG, eds. *Principles and practice of pediatric oncology*. 2nd ed. Philadelphia: JB Lippincott, 1989:769-94.
24. Jurgens H, Winkler K, Gobel U. Bone tumors. In: Plowman PN, Pinkerton CR, eds. *Paediatric oncology*. 1st ed. London: Chapman Hall, 1992:325-50.

# PODPORNO ZDRAVLJENJE OTROK PRI ZDRAVLJENJU RAKA

Majda Benedik-Dolničar

## ***Izvleček***

*Članek obravnava različne oblike podpornega zdravljenja: ukrepe za preprečitev in zdravljenje okužbe, preprečitev bruhanja, lajšanje bolečine, nadomeščanje krvnih pripravkov pri slabokrvnosti in krvavitvah, preprečevanje podhranjenosti ter strahu in tesnobe. Uspešnost podpornega zdravljenja odpira nove možnosti zdravljenja maligne bolezni. Ena od njih je tudi presajanje krvotvornih matičnih celic.*

## **Abstract**

*This review addresses various supportive measures: management of infection, emesis, pain, anemia, bleeding, malnutrition and psychological problems. Improvement of supporting therapy allows more intensive regimens of cancer therapy. Among them is also transplantation of blood stem cells.*

## **Uvod**

Zdravljenje raka pri otrocih z operacijo, obsevanjem in citostatiki je v zadnjih treh desetletjih izredno povečalo preživetje teh otrok. Danes jih ozdravi že 60 odstotkov. Ta način zdravljenja pa spremljajo številni stranski učinki, ki so neprijetni, puščajo trajnejše posledice ali pa celo ogrožajo življenje. Zato je nadvse pomembno podporno zdravljenje, ki zajema poleg intenzivne medicinske tudi psihosocialno oskrbo, torej ukrepe, ki zmanjšajo oziroma odstranijo neželene učinke zdravljenja, povečajo možnosti ozdravljenja in izboljšajo kakovost življenja. Kajti uspešnost intenzivnejšega zdravljenja je odvisna tudi od učinkovitega podpornega zdravljenja. Na drugi strani pa tudi učinkovito podporno zdravljenje omogoča razvoj še bolj intenzivnega zdravljenja in obratno. Podporno zdravljenje je usmerjeno v preprečevanje okužb, bruhanja, bolečine, slabokrvnosti in krvavitev, podhranjenosti ter strahu in tesnobe. Ukrepi podpornega zdravljenja spremenijo življenje s krvavitvami, okužbo, bolečino, bruhanjem, razočaranjem in obupom v znosno in večkrat tudi preprečijo smrt.

## **Preprečevanje okužb**

Okužbe so pogost in resen zaplet citotoksičnega zdravljenja in pogosto tudi vzrok smrti otrok z rakom. Najpogostejši povzročitelji so bakterije, virusi in tudi glive. Največkrat se razvijejo pri zdravljenju hematoloških malignih bolezni in po presaditvi kostnega mozga, lahko pa tudi pri zdravljenju solidnih tumorjev, predvsem v obdobju začetne kemoterapije. Že sama maligna bolezen velikokrat povzroči imunske motnje. Na strani gostitelja pa možnost okužbe povečajo slaba higiena, že obstoječa bolezen kože, bolezni zob in dlesni in slaba prehranjenost. Zdravljenje s citostatiki, obsevanjem, operacijo, kortikosteroidi

spremeni obrambo pred okužbo na več načinov. Koža in sluznice izgubijo svojo integriteto. Spremenjena bakterijska flora ne zavira več razmnoževanja potencialno škodljivih bakterij in gliv. Namestitev žilnih katetrov dodatno zmanjša naravno obrambo kože. Nastopijo spremembe v vzorcu prepoznavanja molekul zaradi motenj komplementa, reaktantov akutne faze, imunoregulatorjev (citokini, interferoni) ter pomanjkanja in motenega delovanja celic ubijalk. Zmanjša se število fagocitnih celic (nevtrofilci in monociti), nastopijo pa tudi napake v delovanju teh celic. Tudi celična in humoralna imunost se spremenita. Število cirkulirajočih limfocitov pade, poruši se ravnotežje podvrst limfocitov in njihovo delovanje ni več normalno. Tudi limfocitov B in imunoglobulinov je manj (1).

Tveganje za okužbo najbolj poveča nevtropenija. Pomembna sta tako stopnja (največje tveganje je pri absolutnem številu nevtrofilcev pod 500, zlasti pa pod 100/ $\mu$ l) kot trajanje nevtropenije (dalj kot 7 dni, še posebej pa, če je daljša od 30 dni).

Zelo pomembno je upoštevanje ukrepov za preprečitev okužb. Najučinkovitejši in najenostavnejši ukrep je dosledno skrbno umivanje rok (2). Večina organizmov, ki povzročajo okužbo, izhaja iz endogene flore, skoraj polovico te flore bolnik pridobi v bolnišnici. Za prenos mikroorganizmov pa je običajno ključen človek. Da bi zmanjšali naseljevanje novih mikroorganizmov, uživajo bolniki v obdobju nevtropenije zgolj prekuhana hrana. Pri negi je treba uporabljati sterilne rokavice in pripomočke, namenjene le negi enega bolnika. Pri pogostejši okužbi z glivo rodu *Aspergillus* je nujna namestitev posebnih zračnih filtrov in sistema za prečiščevanje vode. V okolju, kjer se dosledno izvaja umivanje rok, tehnika popolne izolacije bolnika ni nujna. Neogibna pa je pri presaditvi kostnega mozga in predvideni več kot 30 dni trajajoči težki nevtropeniji (3).

Ker mikroorganizmi prebavnega sistema pri nevtropeničnem bolniku povzročajo večino okužb, je smiselna selektivna dekontaminacija črevesne flore z antibiotiki npr. trimetoprim-sulfometoksazolom (TMP), ki ohranijo anaerobno floro. S tem zagotavljajo odpornost pred naselitvijo aerobov in gliv. Pri preventivni uporabi TMP pa moramo pretehtati nevarnost učinka na podaljšanje nevtropenije in se zavedati, da se lahko razvijejo rezistentni soji. Potrebno je res dosledno jemanje zdravila in skrben nadzor kužnin, kar pa je tudi zelo drago. Čeprav fluorokinoloni zmanjšajo okužbe s po Gramu negativnimi bakterijami, študije niso prikazale prednosti preventivnega dajanja pred TMP (4).

Okužbe z glivami so resen in vedno pogostejši problem. Če jih uspemo preprečiti, se značilno zniža obolevnost in umrljivost zaradi kemoterapije, predvsem pri presaditvi kostnega mozga. Pri nevtropeničnem bolniku skušamo preprečiti glivično okužbo tako, da zmanjšamo naselitev gliv na sluznici ust, žrela in prebavnega sistema, čeprav povezava med naselitvijo gliv in sistemsko okužbo ni povsem pojasnjena. Flukonazol in amfotericin (nizko odmerjen i.v.) preventivno enako uspešno zmanjšata sluznično in sistemsko okužbo, če ni povzročitelj vrsta glive iz rodu *Candida* ali gliva rodu *Aspergillus*, ki sta na azole manj občutljivi. Obstaja pa nevarnost, da se z njuno uporabo naselijo rezistentne glive. Študije kažejo, da natančna analiza glivičnih kultur v ustih in blatu ter število gliv/gr blata napove tveganje za kandidemijo. V tem primeru lahko antiglivično preventivo uporabimo selektivno. Namestitev centralnih žilnih dostopov je najbolj pogost vzrok glivičnih okužb. Odstranimo jih le, če so

znaki okužbe jasni in če ni odgovora na protiglivično zdravljenje (npr. Izolacija *Candide parapsilosis*, ki izloča polisaharidno sluz). Ugotovljeno je, da imajo bolniki z neobvladano sistemsko glivično okužbo bolj oslABLJENO obrambo pred okužbo in da nadzorne kulture niso koristne (5).

Bolniki z visokim tveganjem za okužbo so tisti, ki imajo nevtropenijo več kot 7 dni, neobvladano maligno bolezen, pred tem zelo intenzivno kemoterapijo, klinično jasno mesto okužbe, izražene znake srčno-žilnega neravnotežja ali vnetje sluznice prebavil. Bolnikom z nizkim tveganjem za okužbo se telesna temperatura hitro normalizira, v vzorcu krvi za hemokulturo bakterije ne porastejo in število nevtrofilcev se hitro dvigne. Vročina in težka nevtropenija terjata takojšnje obravnavo v bolnišnici. Pri nevtropeniji, ki jo spremlja povišana telesna temperatura, je najvažnejša hitra prepoznava okužbe in zgodnje izkustveno zdravljenje z antibiotiki. Včasih pa se lahko pojavijo le lokalni znaki okužbe brez vročine. Glavno in pogosto tudi edino opozorilo okužbe je povišana telesna temperatura 2- ali večkrat na 38° C v 12 urah ali 1- krat prek 38,5° C. Žariščni znaki vnetja so lahko tudi prisotni kljub nevtropeniji. Skrbno je treba pregledati bolnika v celoti, še posebej pa prsni koš, žrelo, trebuh in vstopna mesta katetrov. Po odvzemu krvi za hemokulturo (2-krat iz različnih mest ven okončin in iz katetrov), vzorca urina za Sanford, glede na anamnezo tudi pregled še drugih kužnin, ter po morebitnih biokemičnih preiskavah dobi bolnik ti. izkustveno antibiotično zdravljenje intravensko. Danes je jasno, da na začetku povsem zadostuje le zdravljenje s ceftazidimom ali imipenemom in da ni potrebna kombinacija dveh antibiotikov s širokim delovanjem. Vsekakor pa ima ceftazidim prednost, kajti imipenem lahko povzroča bruhanje in krče ter poveča pogostnost okužbe s *Ci. Difficile*. Kasneje zdravljenje prilagodimo kliničnemu poteku. Sedmi dan povišane telesne temperature kljub uporabi več antibiotikov širokega delovanja ponovno odvezamemo kri za hemokulturo in dodatno še za določitev glivičnih antigenov. Uvedemo še izkustveno antiglivično zdravljenje tj. amfotericin v odmerku 0,5-0,6 mg/kg i.v. dnevno. Osamitev bolj agresivne *Candide tropicalis* v nadzorni kulturi pomeni opozorilo za zgodnejši začetek antiglivičnega zdravljenja, če vročina in nevtropenija vztrajata kljub ustreznemu antibiotičnemu zdravljenju. Antibiotik dajemo 10 do 14 dni po dokazani okužbi, sicer ga pa ukinemo, ko bolnik nima več vročine in ko težka nevtropenija izzveni. Amfotericin pa bolnik dobiva še naprej do celotnega odmerka samo, kadar je glivična okužba potrjena; sicer ga ukinemo, ko postane telesna temperatura bolnika normalna.

Razvoj citokinov, kamor sodi tudi granulacijski (G-CSF) in granulacijsko-makrofagni (GM-CSF) stimulirajoči faktor, je zelo koristno odkritje na področju podpornega zdravljenja bolnika z rakom. G-CSF in GM-CSF povečata brstenje in dozorevanje predhodnikov nevtrofilcev in funkcijo nevtrofilcev, GM-CSF pa dodatno poveča še število in delovanje monocitov. G-CSF je najbolj učinkovit, če ga pričnemo dajati preventivno (5-10 µg/kg dnevno i.v. oz. subkutano) prvi dan po končani kemoterapiji, za katero pričakujemo, da bo povzročila težko nevtropenijo in takoj po presaditvi kostnega mozga. Če G-CSF uporabimo šele, ko se pojavi nevtropenija, s povišano telesno temperaturo ali brez nje, se trajanje nevtropenije ne skrajša, pa tudi kakovost življenja se ne izboljša. GM-CSF lahko izboljša uspešnost zdravljenja težkih okužb gliv rodu *Candida*, ima pa toksične stranske učinke (6).

Virusi herpesa, kot so herpes simpleks virus (HSV), varicelazoster virus (VZV), citomegalovirus (CMV), pogosto povzročajo okužbo pri bolniku z oslABLJENO obrambo. Kajti virusi, ki so se naselili v telesu v zgodnji starosti, mirujejo in ne postanejo ponovno aktivni, dokler je celična imunost učinkovita. Sicer pa lahko povzročajo lokalno vnetje sluznic (HSV), lokalni ali razširjeni zoster (HZV) in intersticijsko vnetje pljuč (CMV). Aciklovir per os/i.v. učinkovito prepreči ponovno aktivnost HSV in tudi HZV ter CMV pri bolniku z dokazanimi protitelesi po presaditvi kostnega mozga ali po intenzivni kemoterapiji. Po dolgotrajni ali večkratni uporabi pa se lahko pojavi rezistentnost HSV. Tudi ganciklovir preventivno lahko zmanjša pogostnost sistemske okužbe s CMV po presaditvi kostnega mozga (7). Ker pa delovanje kostnega mozga zavira, ga dajemo preventivno le, če je dokazano ponovno aktiviranje CMV v nadzornih kužninah in to šele po 35. dnevu od presaditve. Če pride bolnik v stik z noricami v obdobju po presaditvi kostnega mozga ali po intenzivni kemoterapiji, mora vedno dobiti varicelazoster imunoglobulin, najkasneje v prvih 96 urah. Enkrat tedensko preventivno intravensko dajanje imunoglobulinov po alogeni presaditvi kostnega mozga zmanjša pogostnost in izraženost reakcije presadka proti gostitelju, intersticijskega vnetja pljuč s CMV in nasploh pogostnost okužb (4).

TMP preventivno prepreči okužbo s parazitom *Pneumocystis carinii*. Manj škodljivo in hkrati tudi uspešno je le 3-krat tedensko jemanje per os. Potrebno je pri intenzivni kemoterapiji in v bolnišnicah, kjer je ta okužba pogosta.

## **Bruhanje**

Bistveni napredek v podpornem zdravljenju bolnika z rakom je razvoj novih zdravil proti bruhanju, to so antagonisti serotoninskih receptorjev prebavnega sistema in možganov (3). Pravilna uporaba teh zdravil zahteva, da jih začnemo uporabljati pred dražljajem za bruhanje in toliko časa, dokler dražljaj traja. Z njimi preprečimo slabost in bruhanje pri večini bolnikov. Zato moramo vedeti, kako pogosto in s kakšno močjo posamezni citostatiki sprožijo slabost in bruhanje ter upoštevati velike razlike med posameznimi bolniki, pa tudi to, da večina citostatikov povzroča manj težav pri mlajših otrocih. Upoštevati je treba tudi druge vzroke za bruhanje. Ločimo akutno slabost in bruhanje, ki se pojavi ta prvih 24 ur po kemoterapiji, in kasno, ki nastopi šele 24 do 120 ur po kemoterapiji. To opažamo predvsem po dajanju cisplatinola. T. im. psihogeno bruhanje nastopi še pred kemoterapijo pri 25 odstotkov bolnikov, ki so že prej dobivali kemoterapijo. Zato je tako pomembno, da pri prvi kemoterapiji uspešno preprečimo bruhanje. Učinkovitost zdravil je odvisna od odmerka (ondansetron 0,45 oz. tropisetron 0,20 mg/kg TT 1-krat dnevno i.v.). Uspešno pa ju lahko uporabljamo per os pri citostatikih, ki povzročajo manj izraženo bruhanje. Učinek obeh zdravil je večji, če hkrati intravensko dajemo deksametazon (približno 6 do 10 mg dnevno pred kemoterapijo). Študije kažejo boljše rezultate z ondansetronom kot s tropisetronom (8).

## **Bolečina**

Občutek bolečine je subjektiven in nanj vplivajo različni dejavniki. Po klasični definiciji Mc Caffreya je bolečina vse, kar neka oseba doživlja kot bolečino, in

je prisotna vedno, kadar bolnik toži za bolečino (9). Obravnava bolečine pri otroku mora biti celovita. Poskrbeti moramo, da je otrok sproščen, udobno nameščen in ima občutek, da obvladuje položaj. Njegovo pozornost skušamo usmeriti drugam. Ni načina, ki bi bil splošno uspešen pri vsakem otroku. Patofiziološko bolečino delimo v organsko in v pretežno psihogeno (redka pri bolniku z rakom, lahko je prisotna pri invalidnosti). Organski bolečini pa sta nociceptivna, ki nastane zaradi draženja nepoškodovanih živčnih končičev, ter nevropatična, ki jo povzroči draženje poškodovanih perifernih ali centralnih živčnih končičev; le ta je pogosto »pekoča« in z običajnimi sredstvi za lajšanje bolečine velikokrat neobvladljiva. Med neopioidnimi sredstvi za lajšanje bolečine pri otroku najpogosteje uporabljamo paracetamol. Varen odmerek je 15 mg/kg TT per os vsake 4 ure. Aspirin zaradi nepovratnega učinka na delovanje trombocitov večkrat ni primeren. Nesteroidna protivnetna zdravila za lajšanje bolečine tudi motijo delovanje trombocitov, vendar le, dokler se zdravilo ne razgradi. Zavedati se moramo, da so pogosto bolečine zelo hude in da jih je v vsakem primeru treba obvladati. Zato pri močnejši bolečini dajemo opioidna zdravila (codein per os v začetnem odmerku 0,5 do 1 mg/kg TT vsakih 4 ure; morfij per os v začetnem odmerku 0,3 mg/kg TT vsake 3 do 4 ure oz. predpišemo morfij s podaljšanim delovanjem, ali i.v. 0,1 mg/kg /3 do 4 ure) sama ali skupaj z neopioidnimi zdravili. Na začetku lahko damo zdravila po potrebi, vendar pa se moramo zavedati, da je uspešnost vseh sredstev za lajšanje bolečine odvisna od točnega dajanja ob predpisani uri. Psihična odvisnost od opioidov se razvija le v primeru, če je otrok prej zlorabljal drogo, fizična pa pri nenadni odtegnitvi zdravila, če ga je otrok jemal dolgo v velikih odmerkih. Pogosto pa se razvije navajenost na zdravilo, zato za enak učinek potrebujemo vedno večje odmerke morfija. Odmerek povečujemo, dokler ni toksičnost prevelika. Najpogostejše napake pri uporabi morfija so preveliki časovni presledki, neustrezno odmerjanje zaradi strahu pred razvojem odvisnosti in pred težavami z dihanjem. Če ni možno dajati morfija per os, ga damo v nepretrgani intravenski ali subkutani infuziji. Dodatna sredstva za lajšanje bolečine (triciklični antidepresivi, antikonvulzanti, nevroleptiki, kortikosteroidi, psihostimulansi) uporabljamo kot dodatek pri lajšanju nevropatične bolečine (10, 11, 12).

Enako pomembno je tudi odpravljanje strahu pred posegom in bolečine ob posegu. Pri tem se uspešno uporablja kombinacija midazolama per os/intravensko (kratko delujoči benzodiazepin) in ketaminhidroklorid intravensko.

### **Slabokrvnost in krvavitve**

Pri koncentraciji hemoglobina pod 10 g/l se pri otroku, ki se zdravi zaradi raka, običajno odločimo za transfuzijo koncentriranih eritrocitov v običajnem odmerku 10 do 15 ml/kg TT. Praviloma uporabljamo koncentrirane eritrocite, pripravljene s posebnimi filtri, ki odstranijo večino levkocitov. Na ta način preprečimo tvorbo protiteles proti kompleksu humanih levkocitnih antigenov in neodzivnost na koncentrat trombocitov. Dodatno obsevanje koncentratov eritrocitov (1000 do 5000 cGy) povzroči, da propadejo še preostali limfociti. Tako lahko vplivamo na reakcijo presadka proti gostitelju po presaditvi kostnega mozga. Sicer pa nujnost uporabe obsevanih koncentratov za bolnike na kemoterapiji ni



povsem pojasnjena. V nekaterih bolnišnicah uporabljajo le obsevane, v drugih pa neobsevane koncentrate. Ker pa obsevanje škoduje le limfocitom, lahko obsevane koncentrate uporabljamo brez zadržkov. Za preprečitev okužbe s CMV po presaditvi kostnega mozga uporabljamo le krvne pripravke krvodajalcev brez protiteles za CMV. Tudi uporaba filtrov za odstranitev levkocitov zmanjša to okužbo (13).

Transfuzija koncentriranih trombocitov enega (plazmafereza) ali več dajalcev je smiselna za preprečitev oz. zaustavitev krvavitev, ne pa le zaradi dviga nizkega števila trombocitov. Nadomeščanje trombocitov je nasploh najbolj nerazčiščeno področje otroške onkologije. Če otrok ne krvavi, se za nadomeščanje trombocitov odločimo pri veliki operaciji ob številu trombocitov pod  $50 \times 10^9/l$ , pri manjši operaciji ob številu trombocitov pod  $20 \times 10^9/l$ , pri zelo bolnem otroku s povišano vročino in številom trombocitov pod  $20 \times 10^9/l$  in pri otroku s številom trombocitov pod  $5 \times 10^9/l$  v primeru, če ne pričakujemo dviga števila trombocitov v enem do dveh dneh (13).

### **Podhranjenost**

Rak običajno vpliva negativno na prehranjenost ali zaradi same bolezni ali pa zaradi posledic zdravljenja. Ni pa nujno, da dejansko pripelje do podhranjenosti. Če prehrani ne posvečamo izredne pozornosti, pa pomanjkanje teka in posledično manjše uživanje hrane vodita v začarani krog brezvoljnosti, neješčnosti, depresije, kar vse vodi do izražene slabše podhranjenosti. Zato je izredno pomembno, da ob sodelovanju dietetika načrtujemo prehrano v skladu z željami bolnika. Pravočasno pa se moramo odločiti za enteralno prehrano po nazogastrični sondi oz. skozi gastrično stomo ali pa za čimkrajšo popolno par-enteralno prehrano.

### **Strah in tesnoba**

Psihosocialna podpora otroka z rakom in njegove družine je danes nujni sestavni del celovitega podpornega zdravljenja. Otroci in mladostniki se morata zdraviti le v posebnih, njim namenjenih enotah. Zavedati se moramo, da se otrok v obdobju pubertete še posebej težko sprijazni s to hudo boleznijo. Pomembno je, da otroku z rakom zagotovimo tudi nemoteno nadaljnje šolanje v bolnišnici in kasneje. Tesnobo in stiske preprečujemo z izčrpnimi pogovori z otrokom in starši, z delom v skupinah in s posameznikom. Po potrebi vključimo tudi ustrezno psihiatrično pomoč.

### **Zaključek**

Uspešnost podpornega zdravljenja odpira nove možnosti zdravljenja maligne bolezni. Ena od njih je tudi presajanje krvotvornih matičnih celic. Za presaditev krvotvornih matičnih celic se odločimo takrat, ko pričakujemo, da običajno zdravljenje ne bo dovolj uspešno. Izbor matičnih krvotvornih celic je lahko kostni mozeg, periferna kri ali popkovna kri. Pri bolnikih s solidnimi tumorji (nevroblastom, Ewing sarkom, možganski tumorji ...) običajno izvedemo avtologno presaditev kostnega mozga ali matičnih krvotvornih celic, zbranih iz periferne

krvi. Pri akutni limfoblastni levkemiji (ALL), kadar pričakujemo, da je običajno zdravljenje neuspešno (starost pod enim letom, določene citogenetske nepravilnosti, če ni remisije po 28 dneh običajnega zdravljenja, če je začetno število levkocitov nad  $100 \times 10^9/L$  in po relapsu ob doseženi drugi remisiji bolezni), akutni mieloblastni levkemiji (AML) v prvi remisiji in pri kronični mieloični levkemiji še v t. im. kroničnem obdobju bolezni običajno izvedemo alogeno presaditev sorodnega oz. nesorodnega dajalca kostnega mozga ali krvi iz popkovnice novorojenčka. Če pri bolnikih z ALL in AML nimamo ustreznega dajalca kostnega mozga, je primerna tudi avtologna presaditev krvotvornih matičnih celic (14).

Izpopolnjene in nove oblike podpornega zdravljenja omogočajo torej intenzivnejše načine zdravljenja in dajejo novo upanje za uspeh zdravljenja.

## Literatura

1. Lehrnbecher T, Forster C, Vazquez N, Mackall CL, Chanock SJ. Therapy-induced alterations in host defense in children receiving therapy for cancer. *J Pediatr Hematol Oncol* 1997;19:399-417.
2. Pfaller MA. Epidemiology and control of fungal infections. *Clin Infect Dis* 1994;19:1:8-13.
3. Corbally MT. Supportive care of the paediatric cancer patient. *Sem Surg Oncol* 1993;9:461-66.
4. Freifeld AG, Walsh TJ, Pizzo PA. Infectious complications in the pediatric cancer patient. In: Pizzo PA, Poplack DG, eds. *Principles and practice of pediatric oncology*, 3th ed. Philadelphia, New York: Lippincott - Raven, 1997:1069-114.
5. Howard JP. Management of infection in neutropenic patients. *Curr Opin Infect Dis* 1997;10:255-61.
6. Miller LL, Smith MA, Nagler CH. The role of hematopoietic growth factors in supportive care. In: Pizzo PA, Poplack DG eds. *Principles and practice of pediatric oncology*, 3th ed. Philadelphia New York: Lippincott - Raven, 1997:1115-165.
7. Ablin AR. Supportive care of immunocompromised pediatric patients. *Curr Opin Pediatr* 1994;6:52-7.
8. Sallan SE, Billett AL. Management of nausea and vomiting. In: Pizzo PA, Poplack DG, eds. *Principles and practice of pediatric oncology*. 3th ed. Philadelphia, New York: Lippincott - Raven, 1997;1201-8.
9. Foley GV, Whittam EH. Care of the child dying of cancer. Part I. 1990;40:327-54.
10. Portenoy RK. Practical aspects of pain control in the patient with cancer. *Ca* 1988;38:327-52.
11. Cherny NI, Portenoy RK. The management of cancer pain. *Ca* 1994;44:262-303.
12. Collins JJ, Berde CB. Management of cancer pain in children.V: Pizzo PA, Poplack DG, eds. *Principles and practice of pediatric oncology*. 3th ed. Philadelphia, New York: Lippincott - Raven, 1997;1183-99.

13. Buchanan GR. Hematologic supportive care of the pediatric cancer patient. In: Pizzo PA, Poplack DG, eds. Principles and practice of pediatric oncology. 3th ed. Philadelphia, New York: Lippincott - Raven, 1997:1051-68.
14. Sanders JE. Bone marrow transplantation for pediatric malignancies. *Pediatr Clin North Am.* 1997;44:1005-20.

## VLOGA RADIOTERAPIJE V ZDRAVLJENJU OTROK Z MALIGNIMI OBOLENJI

B Kragelj

### *Izvleček*

Zdravljenje otrok z malignimi tumorji zahteva usklajeno delovanje vrste strokovnjakov, s katerimi se ti otroci srečajo med diagnostiko, terapijami in kasnejšim sledenjem. Radioterapija pri tem ostaja nepogrešljiv člen pri zdravljenju vrste otroških malignih tumorjev. Največji privlačnosti obsevalnega zdravljenja sta možnost ohranitve s tumorjem prizadetih organov ter odsotnost križne rezistence med kemo in radioterapijo, oviri pa sta nizek terapevtski prag ter okvare organov, zajetih v obsevalno polje. Uspešnost obsevalne terapije lahko zato ocenjujemo samo v luči kroničnih okvar, ki jih povzročata obsevanje. Nova spoznanja v radiobiologiji kot tudi tehnične izboljšave obsevanja omogočajo učinkovitejše in manj toksično zdravljenje.

### *Abstract*

*The treatment of children with malignant tumors requires a coordinated action of various experts involved in the course of diagnosis, therapy and consequent follow up. Within this context, radiotherapy remains an indispensable element in the treatment of several childhood malignancies. Among the advantages of irradiation treatment is the possibility of organ sparing approach, as well as the absence of cross-resistance between chemo- and radiotherapy, the drawbacks being the low therapeutic threshold and damage to the organs included in the radiation field. Therefore, the success of radiation therapy can only be assessed in terms of the radiation-induced chronic damage. New findings in radiobiology as well as advances in radiotherapy techniques enable a more effective and at the same time less toxic treatment.*

Še pred tremi desetletji je večina otrok, zbolelih z rakom, zaradi raka tudi umrla. Pristop k zdravljenju teh otrok je lahko danes bistveno bolj optimističen. Sprememba je nastopila v naslednjih desetletjih z uvajanjem citostatikov v pediatrično onkološko terapijo. Ti danes predstavljajo temelj otroške onkološke terapije velikega dela malignih bolezni otrok - v prvi vrsti malignomov krvotvornega sistema, kot tudi solidnih tumorjev z lastnostmi subkliničnega ali že klinično jasnega razsoja. Vendar pa je sedanja ozdravljivost, ki presega 80 odstotkov, možna tudi zaradi večje ozaveščenosti staršev, zdravstvenih delavcev, zgodnejšega odkrivanja ter tudi skrbno načrtovane uporabe vseh drugih postopkov s katerimi se srečujejo mali bolniki med diagnostiko, zdravljenjem in kasnejšim sledenjem bolezni. Ključ do uspeha je skupinsko delo strovnjakov, ki so vključeni v celoten potek zdravljenja. Tu je radioterapija že več kot štiri desetletja pomemben člen - vse od začetka širše uporabe megavoltnih obsevalnih aparatov v začetku 60-tih let.

Zaradi naraščanja števila ozdravljenih otrok so zdaj v ospredju posledice dostikrat agresivnega zdravljenja. Približno 40 odstotkov otrok, ozdravljenih rakove bolezni, ima okvare, ki pomembno vplivajo na način življenja, porast sekundarnih malignomov pa je 10- do 20- kraten. Težišče sodobne onkološke pediatrične terapije in s tem tudi radioterapije zato ni več zgolj povečanje ozdravljivosti, temveč tudi iskanje postopkov, s katerimi bi lahko v kar največji meri omejili posledice zdravljenja. Uspešnost obsevanja kot sicer tudi kemo in operativne terapije, lahko zato ocenjujemo le z razmerjem med stopnjo tumorske kontrole ter z zdravljenjem povzročenih okvar.

Patogeneza obsevalnih okvar je pri otrocih, tako kot pri odraslih, posledica uničenja parenhimskih celic ter okvar žilja, vendar je specifična v tem, da so te še dodatno vplivane z rastjo in dozorevanjem. Stopnja rasti je najpomembnejši dejavnik, ki s strani otroka vpliva na verjetnost okvar. Hitro proliferirajoče ter dozorevajoče (diferencirajoče) celice rastočih tkiv so bistveno bolj občutljive na obsevanje kot že diferencirane celice zrelih tkiv. Zato je stopnja okvar odvisna od razvojne stopnje tkiv, ki so zajeta v obsevalnem polju.

Pri obsevanju je količina obsevanja najpomembnejša, tako za tumorsko kontrolo kot tudi okvaro zdravih tkiv. V tabelah 1 in 2 so prikazane obsevalne doze ob katerih lahko na eni strani pričakujemo kontrolo tumorja ter na drugi strani trajne okvare v obsevalno polje zajetih organov. Prekrivanje zrcali nizek prag med še učinkovitimi ter z ozirom na pozne okvare še sprejemljivimi dozami ter možno toksičnost obsevalnega zdravljenja.

Kljub okvaram, ki jih povzroči obsevanje, je radioterapija še vedno standardna in tudi učinkovita terapija vrste malignih otroških tumorjev (tabela 3). Radioterapija pri tem uspešno dopolnjuje kemo in operativno terapijo, pri čemer izhaja iz treh osnovnih značilnosti:

- 1) radioterapija je v prvi vrsti lokoregionalna terapija, usmerjena na zdravljenje omejenih področij telesa prizadetih s tumorjem;
- 2) radioterapija sicer okvarja normalna tkiva, vendar obenem omogoča ohranitev s tumorjem prizadetih tkiv in organov;
- 3) radioterapija, čeprav skoraj praviloma manj učinkovita ob slabem učinku citostatikov ni v križni rezistenci s kemoterapevtskim zdravljenjem.

Radioterapija tako dopolnjuje kemoterapijo npr. z obsevanjem področij, v kate-  
tere je dostop citostatikov omejen, kot je to pri obsevanju centralnega živčev-  
ja v sklopu zdravljenja akutnih levkemij, ali pa npr. pri obsevanju tumorjev, kjer  
bodisi zaradi velikosti ali omejene občutljivosti na citostatsko zdravljenje s sa-  
mo kemoterapijo ne moremo pričakovati ozdravitve, kot je to slučaj pri zdrav-  
ljenju večine bolnikov z mehko tkivnimi sarkomi. Operativno terapijo v tem, da  
s preoperativnim obsevanjem zmanjša velikost ter vitalnost tumorjev bodisi z  
uničenjem t.i. mikroskopskega ostanka po predhodni operativni terapiji, pa  
omogoči t.i. nemutilanten kirurški poseg - operativni pristop, s katerim ni pri-  
zadet ne videz, ne kvaliteta življenja otroka.

Tako kot radioterapija dopolnjuje kemo in operativno terapijo, tako tudi ti dve  
dopolnjujeta obsevalno zdravljenje. Zmanjšanje tumorjev pred obsevanjem s  
predhodno kemoterapijo ali operacijo, ter sinergističen učinek obsevalnega in

citostatskega zdravljenja ob sočasnem obsevanju in kemoterapiji omogočata večjo učinkovitost zdravljenja.

**Tabela 1:** Prikaz doz nad katerimi lahko ob klasičnem načinu obsevanja (eno obsevanje dnevno, pet dni na teden s frakcijo 1,7-2 Gy) pričakujemo trajne okvare. Razvrstitev glede na velikost doz ter prizadet organski sistem.

Pod 10 Gy	10-20 Gy	20-30 Gy	30-40 Gy
ovarij, testis: fertiliz. (2,5-5 Gy) hormoni (nad 12 Gy)	CŽS* (nad 10 Gy)	neuroendokrini sistem (nad 20 Gy)	srce (30-35 Gy)
	muskuloskeletni sistem (nad 15 Gy)  pljuča (15-20 Gy)	ščitnica (26 Gy)  GUT *** (20-30 Gy) ledvica, maternica, mehur	GIT** (30-40 Gy)
	koža (10-20 Gy)		
	zobje (12 Gy)		

\* CŽS: centralni živčni sistem

\*\* GIT: gastrointestinalni trakt

\*\*\* GUT: genitourinarni trakt

Drugi lastnosti, od katerih so odvisne posledice obsevanja, sta poleg celotne doze še velikost odmerka prejetega ob vsakem posameznem obsevanju, ter volumen v obsevalno polje zajetega normalnega tkiva - ta je odvisen tudi od tehničnih in fizikalnih lastnosti obsevalnih aparatov:

- a) z zmanjševanjem posamezne doze obsevanja se tako zaradi večjega deleža s tem ohranjenih zdravih kot ohranjenih tumorskih celic omogoči, da se ob isti stopnji kontrole tumorjev zniža število okvarjenih normalnih celic in s tem stopnja kroničnih okvar.
- b) natančna lokalizacija tumorjev, ki jo omogoča sodobna diagnostika, in individualno oblikovanje obsevalnih polj, kot tudi boljša kvaliteta sodobnih linearnih pospeševalnikov, omogočajo natančnejša obsevanja, zmanjšanje obsevalnih področij ter s tem večjo uspešnost obsevanja.

**Tabela 2:** Prikaz doz pri katerih lahko ob klasičnem načinu obsevanja pričakujemo kontrolo tumorja. Razvrstitev z ozirom na velikost obsevalnih doz, vrsto ter obsežnost tumorja ob pričetku obsevanja. Obsežnost je opredeljena s subkliničnim (mikroskopskim) obsegom bolezni - vrsta tumorja zapisana z majhnimi črkami, ali jasnim (makroskopskim) tumorjem - zapis z velikimi črkami.

10-20 Gy	20-30 Gy	30-40 Gy	40-50 Gy	prek 50 Gy
leukemija (12-18 Gy)	LEUKEMIJA (24 -30 Gy)	LIMFOM (30-36 Gy)	EWING SA (45-50 Gy)	MOŽGANSKI TUMORJI
	limfom (20 Gy))	meduloblastom (30-36 Gy)	MEHKOTKIV. SA (45-50 Gy)	
wilms (15 Gy)	WILMS (30 Gy)	ewing sa. (30-40 Gy)		
	NEURO BLASTOM (24-30 Gy)	mehkotivni sarkomi (30-40 Gy)		

**Tabela 3:** Učinkovitost obsevanja, izražena s stopnjo lokalne kontrole z ozirom na vrsto tumorjev ter dodatne dejavnike, ki vplivajo na uspešnost obsevanja

vrsta tumorja	stopnja lokalne kontrole tumorja	dodatni dejavniki, ki vplivajo na učinkovitost RT
mehkotivni sarkomi	preko 80%	odgovor na kemoterapijo, histologija, lokalizacija
ewing sarkom	40 - 80%	začetna velikost tumorja
ALL/ RT glave	prek 90%	odgovor na kemoterapijo
Mb Hodgkin	prek 85%	odgovor na KT, velikost tumorja ob pričetku RT
Wilms	70-95%	histologija, odgovor na kemoterapijo
maligni gliomi	manj kot 20%	histologija, adjuvantna KT
meduloblastom	40 - 70%	velikost tumorja pred RT

Ob kopici novih spoznanj, ki jih omogočajo številne za razvoj pediatrične onkologije sicer ključne mednarodne študije, prispevajo pomemben del k uspešnejšemu zdravljenju tudi novosti v obsevalni tehniki, ki jih omogočajo sodobna tehnologija in nova spoznanja v radiobiologiji. Ob izraziti multidisciplinarnosti

zdravljenja otrok z malignimi obolenji, pa ostaja usklajeno delovanje vseh strokovnjakov, ki sodelujejo pri zdravljenju otrok z rakom, najpomembnejše za končni uspeh zdravljenja.



# KIRURŠKO ZDRAVLJENJE TUMORJEV PRI OTROCIH

Bojan Tršinar

## ***Izvleček***

*Avtor opisuje tehniko kirurškega zdravljenja Wilmsovega tumorja in neuroblastoma pri otrocih. Zdravljenje Wilmsovega tumorja z operacijo, kemoterapijo in obsevanjem je uspešno v več kot 80 odstotkov. Pri lokalizirani obliki neuroblastoma z dobrimi prognoističnimi faktorji je največkrat dovolj že kirurška odstranitev primarnega tumorja. Pri napredovalem neuroblastomu je kirurško v večini primerov možna le biopsija tumorja.*

## ***Abstract***

*Author describes surgical technique of Wilms tumor and neuroblastoma in children. The treatment of Wilms' tumor is successful in more than 80% and consists of surgery, chemotherapy and radiation therapy. In the treatment of well-localised favorable neuroblastoma a simple surgical extirpation of the primary tumor is the main mode of the treatment. Other than perhaps performing a biopsy of the tumor, there appears to be little the surgeon is able to contribute to patients in the advanced, unfavorable type of neuroblastoma.*

## **Uvod**

Kirurška odstranitev ledvice z nefroblastomom (Wilmsovim tumorjem), najpogostejšim malignim tumorjem sečil pri otrocih, je še vedno osnovni način zdravljenja teh bolnikov. Dodatna kemoterapija in obsevanje pa sta nam omogočila, da je postal kirurški del zdravljenja otrok z Wilmsovim tumorjem lažji in učinkovitejši, z manjšim številom zapletov in z redkejšimi primeri inoperabilnosti. Prvo uspešno nefrektomijo nefroblastoma pri otrocih je napravil Jessop že leta 1877 (1). Z leti se je sicer kirurška tehnika precej izboljšala, vendar pa samo kirurško zdravljenje ozdravi največ 25 odstotkov bolnikov z nefroblastomom (2). Dokazano je tudi, da brez radikalne nefrektomije ni preživetja otrok z Wilmsovim tumorjem (3). S kombiniranim zdravljenjem Wilmsovega tumorja z operacijo, kemoterapijo in radioterapijo dosežemo več kot 80 odstotno ozdravitev teh bolnikov.

Operacija, citostatiki in obsevanje pa so potrebni tudi pri večini otrok z neuroblastomom, zelo malignim otroškim tumorjem, ki vznikne iz živčnih celic simpatičnih ganglijev in sredice nadledvične žleze. 55 odstotkov neuroblastomov se pojavlja v trebuhu, dve tretjini od teh vznikneta iz sredice nadledvične žleze (4). Vrsta in zdravljenje teh bolnikov sta odvisna predvsem od stadija bolezni in bioloških prognoističnih dejavnikov. Pri bolnikih z lokalizirano boleznijo (stadij I in II) je popolna kirurška odstranitev tumorja primarna, medtem ko naj bi dodatna kemoterapija in obsevanje doprinesla k povečanju preživetja (5). Preživelost teh bolnikov je okrog 80 odstotkov. Pri zdravljenju napredovelega neuro-

blastoma (stadij III in IV) je kirurgija neučinkovita in omejena največkrat le na biopsijo tumorja. Preživelost teh bolnikov je še vedno majhna (20 do 30 odstotkov) (4).

Namen prispevka je opisati tehniko operativnega posega pri otrocih z nefroblastomom in z neuroblastomom, ki vznikne iz retroperitonealnih, simpatičnih ganglijev ali iz sredice nadledvične žleze.

### **Kirurška tehnika pri Wilmsovem tumorju in neuroblastomu**

Tehnika radikalne nefrektomije pri otrocih z **Wilmsovim tumorjem** je standardizirana in prilagojena priporočilom SIOP. Kirurški pristop je vedno dolg, prečen, subkostalni transabdominalni rez, ki je znan že več kot 40 let in nam omogoča natančno kirurško tehniko ter preprečuje intraoperativni razsoj tumorskih celic. Ruptura tumorja med operacijo namreč povečuje pogostnost ponovitve tumorja v trebušni votlini.

Pred nefrektomijo si najprej ogledamo in otipamo trebušne organe in poiščemo morebitne metastaze v jetrih, bezgavkah in peritoneju. V kolikor jih najdemo, jih odstranimo, če je le mogoče, sicer pa napravimo njihovo biopsijo in zaznamujemo njihov položaj. Nato si iztipamo drugo ledvico in odpremo njen retroperitonealni prostor, če je palpatorni izvid druge ledvice sumljiv, ali pa je bil že pred operacijo z ultrazvokom, CT ali magnetno resonanco postavljen sum na obojestranski Wilmsov tumor.

Nato sledi odstranitev s tumorjem prizadete ledvice. Najprej moramo ugotoviti njeno operabilnost, saj ni tako redko, da tumor prerašča ledvično kapsulo in je priraščen ali pa celo vraščen v sosednje organe (nadledvično žlezo, dvanajstnik, trebušno slinavko, vranico, prepono, debelo črevo in v mišično trebušno steno). V primerih, ko odstranitev ledvice ni mogoča, napravimo punkcijo ali biopsijo tumorja.

Pri nefrektomiji najprej podvežemo ledvično arterijo, da preprečimo otekanje ledvice s tumorjem, s čimer bi se povečali njena krhkost in možnost razsoja tumorskih celic skozi perforantne perinefritične vene. Najlažji dostop do večjih ledvičnih tumorjev, levo ali desno, je z mobilizacijo dvanajstnika po Kocherju. Včasih je možno odstraniti ledvični tumor tudi z incizijo parietalnega peritoneja lateralno od debelega črevesa.

Prizadeto ledvico začnemo mobilizirati največkrat proti spodnji zadnji trebušni steni in vzdolž večjih žil medialno. Sečevod prekinemo zgodaj, čim bližje mehurju. Tako je preparacija ledvice čim bolj stran od tumorja, možnost rupture tumorja pa je manjša. Pred podvezavo venoznega ožilja si vedno natančno ogledamo ledvično veno in veno kavo zaradi morebitne prisotnosti trombusa, ki jih po potrebi odstranimo skozi venotomijo. Ledvična vena in vena kava sta zajeti pri 6 odstotkov bolnikov z Wilmsovim tumorjem (6). Vrašcanje tumorja v venozno ožilje lahko dokažemo že pred operativnim posegom. Pri približno 30 odstotkov bolnikov z Wilmsovim tumorjem pa ugotovimo vrašcanje tumorja v ožilje šele med operativnim posegom. Na tumorsko obstrukcijo ledvične vene kažejo napete retroperitonealne venske kolaterale. Posebno je treba biti previden, da s podvezavo ledvične vene ne oddvojimo morebitnega tumorskega embolusa (7).

Nadledvično žlezo pustimo, če je med operacijo vidno zdravo tkivo med tumorjem in žlezo.

Patološko spremenjene bezgavke v hilusu ob aorti (regionalne bezgavke) ter nad tem mestom in pod njim (ekstraregionalne bezgavke) odstranimo. Radikalna limfadenektomija pri bolnikih z Wilmsovim tumorjem sicer ne vpliva na bolnikovo preživetje, kljub temu odstranimo patološke bezgavke zaradi določite stadija tumorja in zaradi njegovega pravilnega zdravljenja (8). Vzrok povečanja bezgavk je največkrat reaktivno vnetje.

V primerih obojestranskega nefroblastoma napravimo nefrektomijo bolj prizadete ledvice, na drugi strani pa delno nefrektomijo v zdravo. Preživetje teh bolnikov je na splošno zelo dobro. Pri približno tretjini bolnikov postavimo diagnozo obojestranskega nefroblastoma že s kliničnim pregledom, pri tretjini z urografijo ali UZ, pri tretjini pa šele med operacijo (2). V slednjem primeru napravimo le biopsijo enega ali obeh tumorjev in nadaljujemo s kemoterapijo pred ponovnim operativnim posegom. Te bolnike operiramo šele tedaj, ko smo s preoperativno kemoterapijo tumor močno zmanjšali.

Pri približno 10 odstotkov bolnikov z Wilmsovim tumorjem je proces inoperabilen, ker vrašča tumor v sosednje organe.

Kirurška odstranitev nevroblastoma je primarni način zdravljenja lokaliziranega tumorja (stadij I in II). Tudi pri tem tumorju je operativni pristop transabdominalni rez, ki nam omogoča dober pregled in iztipanje vseh trebušnih organov in retroperitoneja (4). Lokaliziran tumor je lahko velik ali majhen, največkrat je premakljiv, ker ne zajema sosednjih organov. Preparacija tumorja je pogosto ostra, z ohranjevanjem ledvice na prizadeti strani. Zaradi določite stadija bolezni moramo vedno odstraniti tudi kontralateralne bezgavke. Radikalna limfadenektomija nima nikakršne terapevtske vrednosti (4).

Pri bolnikih z nevroblastomom, ki že infiltrira okolico, predvsem predel tripusceliakusa in velikih žil v zgornjem trebuhu, pa je popolna resekcija tumorja praktično nemogoča (9). Priporočljiva je le biopsija tumorja za histološki pregled preparata in namestitev kovinskih sponk na njegovih mejah. Ti veliki, neoperabilni tumorji so tudi zelo dobro prekrvljeni, tako da lahko pride med samim posegom tudi do hudih krvavitev, ki se končajo s smrtjo bolnika. Nekateri so menili, da lahko delna resekcija neoperabilnega tumorja izboljša prognozo bolnikov, vendar pa tega rezultati niso potrdili (10). Drugi avtorji zagovarjajo »second look« - operacijo več mesecev po kemoterapiji in obsevanju neoperabilnega nevroblastoma, pri čemer lahko pri skoraj polovici bolnikov odstranimo rezidualni tumor (11). Snyder et al. (4) pa so mnenja, da je »second look« operacija lahko koristna le kot del agresivne kemoterapije in radioterapije pri bolnikih, pri katerih načrtujemo presaditev kostnega mozga.

Med skupino otrok z lokaliziranim in neoperabilnim nevroblastomom pa uvrščamo bolnike, pri katerih moramo napraviti široko, ostro preparacijo tumorja, preden lahko ugotovimo njegovo operabilnost. Večkrat lahko odstranimo dobršen del tumorja, če se le-ta ne vrašča v velike žile in porto hepatis. Najtežja je preparacija tumorja pri tistih bolnikih, pri katerih ne moremo zanesljivo identificirati trunkus celiakusa, zgornje mezenterialne arterije ali portalnega žilja. Tumor lahko največkrat prepariramo od vene kave in aorte. Ne priporočajo »en

block« odstranitve velikih organov, ki so zajeti v napredovalem neuroblastomu. Ledvico na prizadeti strani odstranimo le, kadar je tumor priraščen na ledvični hilus in je ohranitev ledvice nemogoča. Neuroblastom se zelo redko vrašča v sam ledvični parenhim.

## Sklep

Zdravljenje otrok z Wilmsovim tumorjem in neuroblastomom pri otrocih je izrazito timsko delo in zahteva odlično sodelovanje med kirurgi, kemoterapevti in radioterapevti. Le na ta način lahko dosežemo več kot 80 odstotkov ozdravitev bolnikov z Wilmsovim tumorjem in bolnikov z lokaliziranim neuroblastomom. Žal je ozdravljivost otrok z napredovalim neuroblastomom še vedno zelo nizka. Novo upanje za te otroke je prinesel razvoj novejših načinov zdravljenja (novi kemoterapevtiki, imunoterapija, monoklonalna protitelesa, usmerjena radioterapija z MIBG), medtem ko pri kirurškem zdravljenju verjetno ni možno pričakovati kakšnih večjih novosti.

## LITERATURA

1. Jessop J. Annotations: extirpation of the kidney. *Lancet* 1877;1:889.
2. Gough DCS. Wilms tumor and genitourinary rhabdomyosarcoma. *Br J Urol* 1989;63:109-16.
3. Ledlie EM, Mynors LS, Draper GJ. Natural history and treatment of Wilms tumor. *Br Med J* 1970;4:195-200.
4. Snyder HM, D'Angio GJ, Evans AE, Raney RB. Paediatric oncology. In: Walsh PC, Retik AB, Stamey TA, Vaughan ED, eds. *Campbell's urology*. Philadelphia: WB Saunders, 1992:1967-96.
5. Evans AE, D'Angio GJ, Koop CE. The role of multimodal therapy in patients with local and regional neuroblastoma. *J Pediatr Surg* 1984;19:77.
6. Clayman RV, Sheldon CA, Gonzales R. Wilms tumor: an approach in venocaval intrusion. *Prog Pediatr Surg* 1982;15:285-305.
7. Shurin SB, Ganderer MWL. Fatal intraoperative pulmonary embolization of Wilms tumor. *J Pediatr* 1982;101:559.
8. Jereb B, Tourndae MF, Lemerle J. Lymph node invasion and prognosis in nephroblastoma. *Cancer* 1980;45:1632.
9. Dy V, Watson RC, Exelby PR et al. Improved management of stage III neuroblastoma. *Clin Bull* 1979;9:76-82.
10. Exelby PR. Retroperitoneal malignant tumors: Wilms tumor and neuroblastoma. *Surg Clin North Am* 1981;61:1219-37.
11. Smith EI, Krous HF, Tunell WP, et al. The impact of chemotherapy and radiation therapy on secondary operations for neuroblastoma. *Ann Surg* 1980;191:561-9.

## SLEDENJE KASNIH POSLEDIC ZDRAVLJENJA RAKA PRI OTROCIH

Lorna Zadavec Zaletel

### **Izvleček**

Kasne posledice zdravljenja raka v otroški dobi so tiste posledice zdravljenja ali maligne bolezni, ki se pojavijo nekaj mesecev ali več let po končanem zdravljenju. Posledice zdravljenja (kemoterapije, ionizirajočega sevanja in/ali operativnega zdravljenja) so pri otroku večje, ker v času zdravljenja še raste, tveganje za posledice pa narašča z leti. Okvarjen je lahko katerikoli organ, najpogosteje pa žleze z notranjim izločanjem. Pogoste so funkcionalne motnje na področjih inteligence in čustvovanja. Pojavijo se lahko tudi sekundami tumorji. Od leta 1986 na Onkološkem inštitutu sledimo kasne posledice pri mladostnikih, starih nad 15 let, ki so se v starosti do 15. leta zdravili zaradi raka in je od zdravljenja minilo najmanj tri leta. V okviru tega imamo tudi raziskovalni projekt, katerega namen je iskanje dejavnikov tveganja za pojavljanje kasnih posledic in tako zmanjševanje pojavljanja le-teh. Na redne kontrolne preglede v našo ambulanto hodi 350 mladih. Pri vsakem vzamemo anamnezo, opravimo klinični pregled in endokrinološko testiranje ščitnice, spolnih žlez, hipofize in hipotalamusa. Pri vseh preiskovancih opravimo tudi psihološko testiranje, ki zajema najpomembnejše teste za ugotavljanje motenj čustvovanja, psihoorganskih sprememb in mentalnega upada. Glede na vrsto malignega obolenja v otroštvu in način zdravljenja opravimo v sodelovanju s specialisti drugih strok še pregled nekaterih organov (srce, živčevje, oko, notranje uho, mišičnoskeletni sistem, ledvici, zobovje...). Doslej je od 350 mladostnikov 177 opravilo endokrinološke preiskave, 152 pa psihološki pregled. Okvaro ene ali več žlez z notranjim izločanjem smo ugotovili pri 67 (57%) mladostnikih, najpogosteje hipogonadizem (30%) in hipotireozo (16%). Psihološke motnje (psihoorganske spremembe, emocionalne motnje in/ali mentalni upad) so bile prisotne pri 130-ih (85%). Ker se psihološke motnje pri naših varovancih pogosto pojavljajo, smo pred štirimi leti začeli s psihološko rehabilitacijo v obliki skupinskih pogovorov. Rezultati teh srečanj so v smislu boljše psihosocialne integracije teh mladostnikov v družbo zelo spodbudni. Sledenje kasnih posledic pri mladostnikih, ki so se v otroštvu zdravili zaradi raka, je pomembno zato, da posledice čim prej odkrijemo, jih odpravimo ali zmanjšamo in tako izboljšamo kakovost življenja teh mladih ljudi.

### **Abstract**

Late sequelae of cancer treatment in childhood may occur some months or several years after completed therapy. In children, toxic effects of chemotherapy, ionizing radiation or surgery are much more severe than in adults, because their growth and physical development are not yet completed and because risks of late sequelae are increasing with age. Any organ may be impaired;

most frequently these are the endocrine glands. Mental and emotional disorders are also frequent. In addition to that, secondary tumors may develop. At the Institute of Oncology in Ljubljana, we follow-up adolescents at least 15 years old for the late sequelae of cancer treatment they received at the age of 0 to 15 years and are more than three years after the last treatment. In order to investigate the risk factors of the late sequelae and methods to prevent them, a research project has been started at the Institute. Around 350 young people are regularly visiting our out-patient department. During each visit, a history of disease, clinical check-up and endocrinology tests of the thyroid, sexual glands, pituitary gland, and hypothalamus are carried out. With psychological tests we are checking for eventual emotional disorders, psychophysical changes, decline of mental capabilities. Depending upon the type of malignant disease and treatment in childhood, we are particularly careful in examining the organs at risk (the heart, neural system, eyes, internal ear, muscular and skeleton systems, kidneys, teeth...).

Of the 350 patients, 177 have undergone endocrinology and 152 psychological tests. Dysfunction or impairment of one or two endocrine glands has been detected in 67 adolescent patients (57%); the most frequent dysfunctions are hypogonadism (30%) and hypothyroidism (16%). Mental disorders (psychophysical changes, emotional disorders and/or decline of mental capabilities) have been observed in 130 patients (85%). As this kind of disorders were rather frequent in our adolescent patients, we started with group therapy meetings four years ago in order to help them in mental rehabilitation. From the social viewpoint, the results of these meetings are very positive and help to improve psycho-social adjustment of the patients. With proper follow-up of the late sequelae of cancer treatment we are able to detect them early enough and can therefore be effective in preventing or alleviating them and, consequently, also in improving the quality of life of these young people.

## Uvod

Kasne posledice zdravljenja raka v otroški dobi so tisti učinki zdravljenja ali maligne bolezni, ki se pojavijo nekaj mesecev ali več let po končanem zdravljenju (1). Sledenje kasnih posledic je pomembno, ker se je preživetje otrok z malignimi obolenji v zadnjih dveh desetletjih zvečalo. Ozdravitev pri najpogostejših vrstah otroškega raka je od 50- do 90- odstotna. To pripisujemo napredku v diagnostiki in terapiji raka. Poleg tega incidenca raka pri otrocih narašča. Danes je med 1000 ljudmi v starostnem obdobju 15 do 45 let vsaj eden, ki je imel v otroštvu raka (2). Posledice zdravljenja so pri otroku večje, ker še raste, tveganje za posledice pa narašča z leti.

Terapija večine otroških tumorjev je multimodalna. Kombiniramo zdravljenje s citostatiki, ionizirajočim sevanjem (RT) in kirurško zdravljenje. Zdravljenje ne deluje le na tumorske celice, ampak poškoduje tudi normalne, zato pride do okvare tkiv in organov. Znano je, da so lahko okvarjene žleze z notranjim izločanjem, srce, oko, notranje uho, živčevje, ledvici, mišice in kosti, pljuča, sečni mehur, prebavila, hamatopoetski sistem (1). Pogoste so tudi funkcionalne motnje inteligence in čustvovanja (3). Pri mladostnikih, zdravljenih zaradi raka v otroštvu, se lahko pojavijo tudi sekundarni tumorji (4).

Leta 1986 smo na Onkološkem inštitutu začeli slediti kasne posledice pri mladih ljudeh, ki so se v otroštvu zdravili zaradi raka. V ta namen smo razvili tudi raziskovalni projekt z naslovom »Analiza kasnih posledic zdravljenja raka pri otrocih«, ki ga denarno podpira Ministrstvo za znanost in tehnologijo. Vpliv zdravljenja na pojavljanje kasnih posledic ni še povsem pojasnjen. Otroške tumorje namreč zdravimo zelo različno, s kombinacijo različnih vrst in količin citostatikov, ionizirajočega sevanja (različne doze, na različnih delih telesa) in različnih operativnih posegov. Ugotoviti želimo, pri kateri vrsti oziroma kombinaciji zdravljenja je tveganje za nastanek kasnih posledic največje. Takšnemu načinu zdravljenja se želimo pri obolenih otrocih izogniti, ga zamenjati s takim, ki povzroča manj kasnih posledic in je enako učinkovito. Namen našega projekta je zmanjševanje kasnih posledic.

## Metoda in preiskovanci

Spremljamo mladostnike, ki so se zdravili zaradi raka v otroški dobi (do 15. leta) in so ozdravljeni. K nam pridejo, ko dopolnijo 15 let in je od konca zdravljenja minilo najmanj tri leta. V ambulanto za kasne posledice tako hodi na redne enoletne ali polletne kontrolne preglede 350 mladih.

Pri vsakem mladostniku, ki pride k nam, vzamemo **anamnestične** podatke o njegovem stanju. Vprašamo po simptomih, ki so povezani z okvaro organa po zdravljenju malignoma v otroški dobi (npr. utrujenost, izpadanje las, manjša toleranca za mraz pri motenem delovanju oz hipofunkciji ščitnice po RT vratu). Pozorni smo tudi na mladostnikovo doživljanje obdobja zdravljenja v otroštvu, ki je lahko povezano s funkcionalnimi motnjami: najneprijetnejši dogodki iz tega obdobja, doživljanju strahu, kdaj in kako je zvedel za diagnozo bolezni. Kakovost življenja ocenjujemo po socialnem delu anamneze. Zato zberemo podatke o šolanju, poklicu, zaposlitvi, o družinskem in družabnem življenju, o preživljanju prostega časa, o religiozni usmeritvi. Vse anamnestične podatke in podatke o bolezni ter zdravljenju uredimo v vprašalnik, izdelan v ta namen.

Opravimo **klinični status**. Podrobneje pregledamo organe, ki so glede na vrsto malignoma in način zdravljenja, lahko okvarjeni, npr. okvirni nevrološki pregled opravimo pri bolniku, ki se je zdravil zaradi možganskega tumorja. Anamneza in pregled sta potrebna tudi zaradi morebitne ponovitve zdravljenega tumorja.

Praviloma pri vsakem mladostniku opravimo **endokrinološko testiranje**, ki vključuje klinični pregled pri endokrinologu in laboratorijsko testiranje. Okvaro **ščitnice** ugotavljamo s palpacijo in določanjem serumskih koncentracij T4, T3, tireoglobulina, ščitničnih protiteles ter vrednosti TSH pred in 30 minut po stimulaciji s TRH. S tem odkrijemo že subklinično okvaro delovanja ščitnice. Največkrat je to latentna hipotireza (po RT vratu), ki jo zdravimo s ščitničnimi hormoni. Ob pojavu gomoljev v ščitnici opravimo aspiracijsko biopsijo le-teh, scintigrafski pregled ščitnice z radioaktivnim tehnecijem, jodom in ultrazvok vratu. **Spolne žleze** so lahko okvarjene po terapiji z alkilirajočimi agensi in/ali RT trebuha. Za oceno njihovega delovanja vzame endokrinolog anamnezo glede začetka in poteka pubertete ter med drugim določi tudi Tannerjev stadij pubične poraščenosti in razvoja genitalij. Morebitno okvaro natančneje opredelimo z določanjem bazalne serumske koncentracije testosterona, estradiola, ter kon-

centracije LH in FSH pred in po aplikaciji GnRH. V sklopu TRH testa določimo tudi bazalno vrednost prolaktina in vrednost le-tega po stimulaciji. Če ugotovimo zmanjšano delovanje spolnih žlez, mladostnika napotimo v ambulanto za reprodukcijo, če to želi. Tam opravijo natančnejši pregled o fertilitnosti (pri moških pregledajo spermo) in svetujejo o možnosti zanositve. Hipotalamus in hipofiza sta lahko poškodovana zaradi samega tumorja, operativnih posegov ali RT tega predela. Po RT so najpogosteje okvarjeni nevrosekretorni nevroni hipotalamusa, ki izločajo somatotropin (5). Zaradi tega je zmanjšano izločanje ravnega hormona (GH). To okvaro ugotavljamo z določanjem preiskovančeve telesne višine (primerjava z višino staršev in sorojencev) in določanjem serumske koncentracije Somatomedina-C. V primeru znižane vrednosti le-tega naredimo stimulacijske teste za izločanje GH in določimo spontano izločanje GH v spanju. Morebitno motnjo v izločanju TSH, LH in FSH iz hipofize ter Gn-RH in TRH iz hipotalamusa ugotavljamo z zgoraj omenjenim Gn-RH in TRH testom. Okvara skorje nadledvične žleze se po terapiji raka v otroštvu redko pojavi. Le pri redkih zato merimo koncentracijo serumskega kortizola pred in po aplikaciji ACTH.

Klinični psiholog opravi **psihološki pregled** pri vsakem mladostniku. Ta pregled vključuje Blender Visual Motor Gestalt test, Wechsler Bellevue Intelligence test in Rorschach Personality test. S temi testi skušamo odkriti prisotnost in stopnjo morebitnih psihoorganskih posledic po terapiji raka v otroštvu. Psihoorganske spremembe (motnje vizualno-motorične koordinacije, spomina, koncentracije, pozornosti, fleksibilnosti razmišljanja, nestabilnosti čustev) so posledica anatomskih sprememb možgan zaradi same bolezni in/ali terapije. Z Rorschach Personality testom ugotavljamo emocionalne motnje, ki so posledica doživljanja diagnoze in zdravljenja raka. Z Wechsler Bellevue Intelligence testom ocenimo mentalni upad. To je upad mentalne zmožnosti prek tistega upada, ki je posledica starosti in je posledica organske poškodbe možgan.

Za nadaljnje preiskave se pri posamezniku odločimo, tako da upoštevamo vrsto malignega obolenja v otroštvu, način zdravljenja in morebitne vzporedne bolezni. Naredimo ustrezen klinični pregled organa, ki je lahko okvarjen, laboratorijske preiskave in po potrebi še slikovne in funkcijske preiskave.

Okvaro **srca** povzroči predvsem zdravljenje z antraciklinskimi citostatiki in/ali RT mediastinuma. Lahko se pojavita kardiomiopatija in posledična kongestivna srčna odpoved zaradi napredujoče fibroze. Možne so tudi okvara perikarda, prevodnega sistema srca in koronarna arterijska bolezen (6). Da ugotovimo okvaro srca, opravi mladostnik pregled pri kardiologu (anamneza-NYHA klasifikacija, fizikalni pregled srca) in EKG. Naredimo tudi obremenitveno testiranje, in sicer dinamično obremenitev na sobnem kolesu (cikloergometrija). Sledi še ehokardiografija (dvodimenzionalna in Dopplerjeva) za morfološko oceno srčnih votlin in zaklopk ter oceno sistolične in diastolične funkcije (utripni in minutni volumen srca, frakcija skrajšave, iztisni delež, hitrost polnjenja v fazi hitre polnitve, v fazi atrijske kontrakcije in čas izovolumetrične relaksacije).

Pri mladostnikih, ki so se zdravili zaradi tumorja možgan, vzamemo anamnezo o nevrološki simptomatiki, naredimo okvirni **nevrološki pregled** in po potrebi pregled pri nevrologu. Občasno jih napotimo na kontrolni CT možgan za izključitev recidiva bolezni, sekundarnih tumorjev in ugotavljanje sprememb možgan po terapiji.



Okvaro očesa in s tem vida lahko povzroči tumor v tem predelu, operativni poseg (enukleacija očesa) ali RT glave (pojav katarakte). Za oceno okvare vida posameznika napotimo k **okulistu**. Okvaro notranjega ušesa in s tem sluha povzroči predvsem kemoterapija s cis-platinom, lahko tudi RT tega predela. Ponavadi pride do izgube sluha za tone višjih frekvenc. Morebitno okvaro notranjega ušesa ugotavlja **avdiolog**.

RT v otroški dobi povzroči zaostanek v rasti mišic in kosti. To lahko privede do asimetričnega razvoja telesa in tako do degenerativnih sprememb na različnih sklepih telesa (največkrat je prizadeta hrbtnica). K temu lahko prispevajo tudi operativni posegi na kosteh (amputacija), sklepih (vstavev endoprotez) ali notranjih organih. Po natančni anamnezi pri mladostniku s takimi težavami včasih opravimo rentgensko slikanje skeleta in ga po potrebi napotimo k **ortopedu**. Poučimo ga tudi o pomenu vaj za razvoj ustreznih mišičnih skupin (napotitev v fizioterapijo zavoda osnovnega zdravstvenega varstva).

Pri mladostnikih, ki so imeli pri zdravljenju nefroblastoma ledvice napravljeno nefrektomijo, redno kontroliramo krvni tlak, urin, dušične retente in elektrolite v serumu, občasno napravimo izotopno renografijo in ultrazvok preostale ledvice. Če je potrebno, opravijo tudi pregled pri **nefrologu**. Ob vsakem uroinfektu je potrebno takojšnje zdravljenje. Redne kontrole ledvične funkcije so potrebne tudi pri tistih mladih, katerih ledvici sta bili med terapijo malignoma v obsevalnem polju. Poleg RT pa lahko povzročijo okvaro ledvic tudi nekateri citostatiki, npr. cis-platin (6).

Predvsem RT čeljustnic, v manjši meri pa tudi citostatiki, lahko povzročijo okvaro zob in obzobnih tkiv. RT namreč privede do hipoplazije rastoče čeljustne kosti, okvare zobnih korenin, nepopolne kalcifikacije zob, večje nagnjenosti k zobni gnilobi, razvoj zob pa je upočasnen ali ustavljen. Mladostnika s takimi težavami napotimo k **stomatologu**.

Dekleta, ki so se zdravila zaradi raka na rodilih, imajo redne kontrolne preglede pri **ginekologu** (občasno tudi vaginalni ultrazvočni pregled). V primeru zanositve jih napotimo v ambulanto za **rizične nosečnosti** Ginekološke klinike. Tja napotimo tudi dekleta, ki so imela v sklopu zdravljenja raka RT trebuha ali kakršenkoli operativni poseg v trebušni votlini. Pri njih je namreč možnost nepravilnega poteka nosečnosti zaradi manjše elastičnosti organov trebušne votline vključno z mišicami maternice in okvare materničnega žilja po RT ali zaradi tvorbe prirastlic v trebuhu po operacijah (7).

## Rezultati

Od 350 mladostnikov, ki prihajajo na redne kontrolne preglede v našo ambulanto, je 177 opravilo endokrinološke preiskave, 152 pa psihološki pregled. Okvaro ene ali več žlez z notranjim izločanjem smo ugotovili pri 67 (57,3%) mladostnikih. Psihološke motnje (psihoorganske spremembe, emocionalne motnje in/ali mentalni upad) so bile prisotne pri 130-ih (85,5%). Rezultati so prikazani v tabelah 1,2 in 3.

Mladostniki z emocionalnimi motnjami so emocionalno nestabilni, notranje negotovi in težko navezujejo stike z okolico. Zato se v družbi težje uveljavijo (8). Vključevanje v družbo je še dodatno otežkočeno zaradi tega, ker mladostnik samega sebe, takega kot je, ne sprejema. To je še posebno izraženo v pri-

**Tabela 1:** število preiskovancev z okvaro posameznih žlez z notranjim izločanjem

	primarna(i)	sekundarna(i)	terciarna(i)	skupaj (%)
hipotireoza (HT)	19	9	1	29 (16,4)
hipogonadizem (HG)	51	2	0	53 (30)
hipokortizem (HK)	1	1	0	2 (1,1)

hiposomatotropizem(HS):	klinično manifesten	klinično nemanifesten	skupaj
	3	3	6

panhipopituitarizem	1
---------------------	---

**Tabela 2:** število preiskovancev z okvaro ene, dveh ali več žlez z notranjim izločanjem

okvara	število pacientov
hipogonadizem (HG)	31
hipotireoza (HT)	9
hipokortizem (HK)	2
hiposomatotropizem(HS):	1
HG+HT	18
HG+HS	3
HG+HT+HS	2
panhipopituitarizem	1
<b>skupaj</b>	<b>67</b>

**Tabela 3:** število preiskovancev z emocionalnimi motnjami, psihoorganskim sindromom in/ali mentalnim upadom (MD)

	blag(e)	znaten(e)	zelo izražen(e)	skupaj (%)
emoc. motnje	61	54	2	117 (77,1)
psihoorg. sindrom	33	25	15	73 (48)
MD	43	25	7	75 (49)

meru hib, ki so navzven opazne (enukleacija, amputacija uda). Psihološke motnje so pri naših mladostnikih zelo pogostne, zato smo pred štirimi leti začeli s psihološko rehabilitacijo. Poteka v obliki skupinskih pogovorov desetih do dvanajstih mladostnikov ob prisotnosti psihologa in terapevtov enkrat mesečno skozi eno leto. Ob koncu srečanj grede mladi iz skupine na rehabilitacijo v Atomske toplice. Dosedanji rezultati teh srečanj so zelo spodbudni v smislu boljše psihosocialne integracije teh mladih ljudi v družbo.

Sledenje kasnih posledic pri mladostnikih, ki so se v otroštvu zdravili zaradi raka, je pomembno zato, da posledice čimprej odkrijemo, jih odpravimo ali zmanjšamo in tako izboljšamo kvaliteto življenja teh mladih ljudi.

## **Literatura**

1. Ruccione K, Weinberg K. Late effects in multiple body systems. *Semin Oncol Nurs* 1989;5:4-13.
2. *Childhood Cancer*.Ca 1990;40:327-71.
3. Hymovich DP, Roehnert JE. Psychosocial consequences of childhood cancer. *Semin Oncol Nurs* 1989;5:56-62.
4. Fraser MC, Tucker MA. Second malignancies following cancer therapy. *Semin Oncol Nurs* 1989;5:43-55.
5. Sklar CA. Growth and neuroendocrine dysfunction following therapy for childhood cancer. *Pediatr Endocrinol* 1997;44:489-503.
6. Late effects of childhood cancer treatment. *Ca* 1992;42:263-82.
7. Hawkins MM, Smith RA. Pregnancy outcomes in childhood cancer survivors: probable effects of abdominal irradiation. *Int. J Cancer* 1989;43:399-402.
8. Jereb B, Korenjak R, Kržišnik C et al. Late sequelae in children treated for brain tumors and leukemia. *Acta Oncol* 1994;33:159-64.

# KASNE ENDOKRINOLOŠKE POSLEDICE ZDRAVLJENJA RAKA PRI OTROCIH

Nina Bratanič

## **Izvleček**

Zdravljenje malignih bolezni s kombinacijo kemoterapije in/ali obsevanja po modernih protokolih je znatno izboljšalo preživetje otrok. S tem pa so se pojavili tudi pozni stranski učinki zdravljenja. Zastoj rasti, motnje v delovanju gonad, ščitnice, hipotalamusa in hipofize so najpogostejše endokrine motnje. Ker se pozne posledice zdravljenja lahko pojavijo šele čez leta, sta potrebna redno in dolgotrajno spremljanje in tudi zdravljenje, če je potrebno.

## **Abstract**

*The advent of multimodality therapy and the use of combination chemotherapy has dramatically improved the survival rates of children with cancer. These therapies can be associated with severe delayed toxicities. Growth impairment, gonadal dysfunction, hypothyroidism and panhypopituitarism have all been described as possible endocrine complications of cancer treatment. Because these problems may develop many years after treatment, long-term follow-up is necessary.*

## **Uvod**

Maligne bolezni so pri otrocih redke, vendar predstavljajo do 15. leta starosti najpogostejši vzrok smrti. Zdravimo jih glede na vrsto, razširjenosti bolezni ter starost bolnika kirurško, s kemoterapijo in obsevanjem ali kombinacijami. Z odkrivanjem novih kemoterapevtikov in shem kombiniranega zdravljenja se je preživetje bolnikov z vsemi vrstami raka v otroštvu vidno izboljšalo. Po podatkih iz ZDA se je v zadnjih 20 letih 5-letno preživetje otrok z malignimi boleznimi povzpelo na okoli 60 odstotkov (1). Predvidevajo, da bo leta 2000 vsak tisoči odrasli človek med 20 in 30 letom bolnik z ozdravljeno maligno boleznijo.

Z naraščanjem števila ozdravljenih bolnikov z rakom in daljšanjem preživetja je postalo očitno, da zdravljenje z diferentnimi sredstvi kot sta kemoterapija in ionizirajoče sevanje povzroča tudi različne pozne zaplete. Posledice zdravljenja so tem težje, čim mlajši je otrok v času zdravljenja. Zdravljenje v zgodnjem otroštvu ima lahko posledice šele v obdobju odraščanja, zato je potrebno redno in dolgotrajno spremljanje otrokove rasti in razvoja ter drugih odstopov v kliničnem statusu.

Pozni zapleti zdravljenja malignih bolezni se lahko pojavijo na kateremkoli organu ali organskem sistemu. Za učinke kemoterapije in ionizirajočega sevanja je še posebno občutljiv endokrini sistem, zato so motnje na tem področju

zelo pogoste. Lahko so posledice neposrednega toksičnega učinka kemoterapije in sevanja, motnja v delovanju žeze pa lahko nastane tudi posredno zaradi okvare hipotalamusa ali hipofize. Najpogostejše posledice toksičnih učinkov zdravljenja malignih bolezni so motnje v delovanju spolnih žlez in ščitnice ter hipotalamusa in hipofize.

## **Učinek zdravljenja na otroško rast**

Zdravljenje raka v otroštvu lahko povzroči zastoj v rasti in zmanjša pričakovano končno višino bolnika. Na zastoj v rasti vplivajo različni dejavniki. Nehormonski so: aktivna bolezen, intenzivna kemoterapija in obsevanje, spremljajoče okužbe zaradi zmanjšane obrambne sposobnosti organizma in nezadostna prehrana. Na rast poleg motnje v izločanju ravnega hormona pomembno vpliva tudi pomanjkanje ščitničnih hormonov in zdravljenje z visokimi odmerki kortikosteroidov.

Ionizirajoče sevanje zelo pomembno prispeva k zastoj rasti prek neposrednih učinkov na rast kosti, mehkih tkiv in krvnih žil. Povzroča okvaro epifiznih hrustancev vretenc in dolgih kosti. Končna višina je odvisna od celokupnega sevanja, velikosti obsevane površine in starosti bolnika v času zdravljenja (2). Najbolj prizadene hitro rastoča tkiva, zato je zastoj v rasti najbolj očiten pri otrocih mlajših od 6 let in v času pubertetnega razvoja. Pri bolnikih z neposrednim obsevanjem hrbtenice je zastoj v rasti še posebno velik. Pogosto se razvije tudi skolioza.

Odkar se poleg radioterapije uporablja za zdravljenje malignih bolezni sistemska kemoterapija, so se odmerki sevanja zmanjšali in s tem tudi število in resnost posledic pri rastočem otroku.

Vendar pa so izkušnje pokazale, da lahko tudi zdravljenje s kemoterapijo pomembno in neodvisno vpliva na rast. Zastoj v rasti je odvisen od intenzivnosti (vrste, kombinacije, celokupne doze kemoterapevtikov) in trajanja zdravljenja (3). Domnevajo, da kemoterapevtiki zavirajo rast kosti neposredno, lahko pa povzročijo motnjo v izločanju ravnega hormona.

Davies s sodelavci je pri bolnikih, zdravljenih zaradi akutne limfoblastne levkemije (ALL) s kemoterapijo in preventivnim obsevanjem glave (ne tudi spinalnega kanala), ugotovil neproporcionalno rast, ki je posledica zastoja rasti hrbtenice in s tem sedne višine (4). Zastoj rasti hrbtenice je posledica krajšega trajanja pubertete pri bolnikih z ALL in toksičnega učinka kemoterapevtikov na rastne hrustance vretenc.

Motnja v izločanju ravnega hormona je najpogostejša posledica obsevanja glave. Pojavlja se pri odmerkih nad 18 grayev (Gy) (5). Čimvečji je odmerek ionizirajočega sevanja, tem večja je verjetnost, da pride do okvare hipotalamusa ali hipofize in krajši je interval med zdravljenjem in nastankom motnje. Največkrat je pomanjkanje ravnega hormona posledica hipotalamične motnje, saj so za okvaro hipofize potrebne zelo visoke doze ionizirajočega sevanja (>50 Gy).

Končna višina bolnikov, zdravljenih zaradi ALL v otroštvu, je pri tistih s profilaktičnim obsevanjem glave značilno nižja kot pri pri bolnikih brez obsevanja (5,

6,7). Zastoj v rasti je večji pri bolnikih, ki so bili obsevani z večjimi odmerki ionizirajočega sevanja (24 Gy) in čimmlajši so bolniki v času zdravljenja (6,7).

Zastoj v rasti postane klinično očiteno najprej 2 leti po obsevanju, zato je potrebno redno in dolgotrajno spremljanje rasti. Višino merimo vsakih 6 do 12 mesecev, meritve beležimo v percentilne krivulje in izračunavamo letne prirastke. Kadar je letni prirastek manjši kot 4 cm ali pa ugotovimo prehanjanje iz višjih na nižje percentilne krivulje, določimo serumske vrednosti ravnega hormona in ravnih faktorjev. Za to uporabljamo različne stimulacijske teste, merimo pa tudi spontano izločanje ravnega hormona v spanju. Za motnjo v izločanju ravnega hormona so značilne nizke bazalne vrednosti, ki po stimulaciji ne porastejo, in nizek serumski nivo ravnih faktorjev.

Po obsevanju glave z visokimi odmerki ionizirajočega sevanja (>35 Gy) zaradi možganskih tumorjev in profilaktičnem obsevanju glave v poteku zdravljenja ALL z nizkimi odmerki (18 do 24 Gy) se pogosto pojavlja prezgodnja puberteta (8,9). Prezgodnjo puberteto opredelimo kot pojav sekundarnih spolnih znakov (rast prsi, poraščenost po spolovilu) pri deklicah pred 8 letom starosti in pri dečkih povečanje testisov in pubično poraščenost pred 9 letom starosti. Prezgodnja puberteta je posledica aktivacije hipotalamo-hipofizno-gonadne osi zaradi hipotalamične motnje. Pri obsevanju glave z nizkimi odmerki se prezgodnja puberteta pojavlja pogosteje pri deklicah, pri visokih odmerkih ni razlike med spoloma (9), česar pa niso ugotavljali vsi avtorji (10). Starost, v kateri se prične puberteta, je odvisna od starosti v času zdravljenja maligne bolezni (9,10). Pri bolnikih s prezgodnjo puberteto po obsevanju glave je pogosto prisotna tudi motnja v izločanju ravnega hormona, ki pa je lahko zaradi povečanega pubertetnega prirastka prikrita. Prezgodnja puberteta in pomanjkanje ravnega hormona vplivata na zastoj rasti in nižjo pričakovano končno višino. Pri bolnikih, pri katerih je zaradi zastoja rasti indicirano zdravljenje z ravnim hormonom prezgodnja puberteta, zaradi vpliva na prezgodnje zapiranje ravnih špranj, skrajša možen čas zdravljenja. Zato je smiselno zdravljenje s kombinacijo ravnega hormona, s katerim rast pospešimo in sintetskimi analogi gonadotropin releasing hormona, s katerimi zavremo pubertetni razvoj in na ta način podaljšamo možnost zdravljenja z ravnim hormonom (11).

## Ščitnica

Primarna hipotiroza je znan zaplet obsevanja glave in vratu. Pogostnost pojavljanja in stopnja okvare sta odvisni od doze ionizirajočega sevanja. Vrh pojavljanja hipotiroze je od 2. do 4. leta po koncu obsevanja, vendar pa se lahko pojavi tudi po več kot 25 letih (12). Dodatni dejavniki tveganja za okvaro ščitnice so nizka starost v času zdravljenja, kemoterapija in uporaba jodnih kontrastnih sredstev.

Hipotiroza je lahko klinično manifestna ali pa kompenzirana (latentna hipotiroza). Pri primarni hipotirozi so ščitnični hormoni v krvi znižani ob povišanem TSH (tiroideo stimulirajoči hormon). Pri latentni hipotirozi je koncentracija ščitničnih hormonov normalna ob povišanem TSH. V obeh primerih TSH ob stimulacijskem testu izrazito poraste. Potrebno je nadomestno zdravljenje s tiroksinom.

Obsevanje ščitnice je povezano tudi s povečanim tveganjem za nastanek benignih in malignih tumorjev ščitnice in avtoimune hipertiroze (12). Tucker in sodelavci so ugotovili, da obstaja pri otrocih z obsevanjem ščitnice, v primerjavi s populacijo zdravih otrok, 53-krat večje tveganje za pojav karcinoma ščitnice. Tveganje je tem večje, čim mlajši je otrok v času zdravljenja in narašča z intervalom od zdravljenja maligne bolezni (13). Zato je potrebno redno spremljati klinični status ščitnice. Vsaj enkrat letno je potrebno določiti ščitnične hormone in TSH, ščitnična protitelesa in tiroglobulin.

Obsevanje glave zaradi možganskih tumorjev, tumorjev obraza in nazofaringsa prizadane tudi hipotalamo-hipofizno os in povzroča sekundarno oz. terciarno hipotirozo. Do nastanka motnje pride šele pri odmerkih ionizirajočega sevanja, ki so večji od 40 Gy. Constine in sodelavci so ugotovili sekundarno ali terciarno hipotirozo pri 65 odstotkov bolnikov, s povprečno dozo 57 Gy (14).

Sekundarna in terciarna hipotiroza nimata izrazitih kliničnih značilnosti. Že samo izrazit porast telesne teže in letargija sta lahko znak dolgotrajne neprepoznane motnje. Pri otrocih se lahko kaže tudi kot zastoj v rasti in zapoznel pubertetni razvoj.

S preiskavami ugotovimo nizek celokupni ali prosti tiroksin v krvi ter normalno bazalno vrednost in porast TSH po stimulaciji.

### **Nadledvičnici**

Motnja v izločanju adrenokortikotropnega hormona (ACTH) in s tem posledična motnja v delovanju nadledvičnic je izredno redka, saj so za njen nastanek potrebni zelo visoki odmerki ionizirajočega sevanja. Pri odmerkih, ki presegajo 50 Gy, je incidenca 18 do 35 odstotkov. Za sekundarni hipokorticism so značilni hipoglikemija na tešče, letargija in razredčitvena hiponatremija.

### **Prolaktin**

Obsevanje glave z visokimi dozami sevanja lahko povzroči tudi povečano izločanje prolaktina, zaradi okvare hipotalamičnih centrov, ki inhibirajo njegovo izločanje. Hiperprolaktinemija je redek zaplet pri otrocih (14). Nanjo moramo pomisliti ob pozni puberteti ali zastoj pubertetnega razvoja, galaktoreji in amenoreji pri ženskah ter zmanjšanem libidu in impotenci pri moških. V tem primeru pride v poštev zdravljenje z dopaminskimi agonisti.

### **Spolne žleze**

Kemoterapija in ionizirajoče sevanje imata izrazit toksični učinek na gonade. Ta je odvisen od načina zdravljenja (kemoterapija, obsevanje, kombinacija), kumulativne doze in trajanja terapije, bolnikovega spola in starosti ter stopnje pubertetnega razvoja. Alkilirajoča sredstva (npr. ciklofosfamid, klorambucil) in kombinacija nitrosouree s prokarbazinom, vinblastinom, citarabinom in cisplatinom so kemoterapevtiki, katerih toksični učinek na gonade je največji.

Znano je, da kemoterapija in radioterapija povzročata okvaro gonad pri odraslih moških. Dolgo je prevladovalo mnenje, da so gonade v obdobju pred pričetkom pubertete zaščitene pred toksičnimi učinki kemo- in radioterapije. Vendar

se je izkazalo, da do okvare gonad lahko pride tudi že v predpubertetnem obdobju (15). Pri odraslih z lezijo gonad ugotovimo v krvi povišane gonadotropine in nizke vrednosti spolnih hormonov. Pri otrocih v predpubertetnem obdobju so vrednosti gonadotropinov in spolnih hormonov nizke, ker še ni bilo predhodne aktivacije hipotalamo-hipofizne osi.

## Testisi

V testisih odraslih moških nastajajo v semenskih kanalčkih semenčice (spermatogeneza), Leydigove celice, ki se nahajajo v intersticiju, pa sintetizirajo testosteron, ki vpliva na razvoj sekundarnih spolnih znakov. Okvaro germinalnega tkiva testisov (germinalna aplazija) s posledično oligo- (manj kot 20 milijonov spermijev v 1 ml) in azospermijo (manj kot 100 spermijev v 1 ml) lahko povzročijo že zelo nizki odmerki ionizirajočega sevanja (100cGy). Klinično jo enostavno dokažemo z merjenjem volumna testisov s Praderjevim orhidometrom ali ultrazvočno preiskavo testisov. Pri odraslih bolnikih z oligo- ali azospermijo je volumen testisov manjši od 15 ml, v krvi je povišan folikle stimulirajoči hormon (FSH) (16). Okvara je lahko reverzibilna, s prehodno oligospermijo in minimalno povišano vrednostjo FSH. Število spermijev se najhitreje normalizira približno v 3 mesecih po končanem zdravljenju, lahko pa oligo- ali azospermija traja tudi več let. Do ireverzibilne okvare germinalnega tkiva pride že, kadar je gonada obsevana z odmerkom v velikosti 600 cGy. Okvara gonad je pri frakcioniranem obsevanju večja v primerjavi z enkratnim visokim odmerkom, kar je ravno obratno kot pri drugih organskih sistemih.

Radioterapija neposredno poškoduje tudi Leydigove celice in s tem tvorbo in izločanje testosterona, kar se kaže z odsotnostjo ali zapoznelim pubertetnim razvojem, slabo razvitimi sekundarnimi spolnimi znaki ter nizkimi vrednostmi testosterona ob povišanem luteinizirajočem hormonu (LH). Po stimulaciji testisov s horionskim gonadotropinom testosteron ne poraste. Shalet in sodelavci so ugotovili, da obsevanje testisov zaradi relapsa ALL z odmerki 24 do 25 Gy povzroča ireverzibilno okvaro Leydigovih celic testisov (17). Zato je potrebno spremljanje razvoja in v primeru, da se sekundarni spolni znaki ne pojavijo, v starosti 12 do 13 let pričeti nadomestno zdravljenje s testosteronom. Tudi normalni pubertetni razvoj, normalna raven serumskega testosterona in povišana bazalna vrednosti LH z visokim porastom po stimulaciji (hiperekscitabilnost), kažejo na lezijo Leydigovih celic. Pri teh bolnikih ponavadi nadomestno zdravljenje ni potrebno, potrebno pa je spremljanje.

Odrasli bolniki s Hodgkinovo boleznijo (HB), ki prejmejo vseh 6 ciklov kemoterapije MOPP, imajo azospermijo in so praviloma sterilni. Tudi zdravljenje HB v predpubertetnem obdobju povzroči okvaro germinalnega tkiva in motnjo spermatogeneze, kar dokazuje, da testis tudi v predpubertetnem obdobju, ko še ni aktiven, ni zaščiteno pred škodljivimi učinki kemoterapije (15). Tudi zdravljenje drugih vrst raka s kombinacijo kemoterapije in obsevanja pogosto okvarja germinalne (73 odstotkov) in tudi Leydigove celice (46 odstotkov) (15). Okvara je največkrat ireverzibilna. Kadar je reverzibilna, se spermatogeneza povrne najkasneje v 2 do 4 letih.



## Ovariji

Ovariji deklic v predpubertetnem obdobju in adolescenci so manj občutljivi za toksične učinke kemoterapije in obsevanja kot gonade odraslih žena in moških. Njihovo okvaro povzročajo največkrat visoki odmerki ionizirajočega sevanja, lahko pa tudi visoki odmerki alkilirajočih sredstev. Motnje v delovanju gonad se pogosteje pojavljajo pri ženskah po 40. letu starosti (18).

Odsotnost sekundarnih spolnih znakov in zapoznena puberteta, primarna ali sekundarna amenoreja, motnje menstrualnega ciklusa, sterilnost, zgodnja menopavza in posledična osteoporoza so klinične značilnosti okvare gonad pri ženskah v različnih starostnih obdobjih.

Za oceno delovanja gonad je potrebna natančna anamneza o menstrualnem ciklusu, klinični pregled, določitev bazalnih vrednosti gonadotropinov in estradiola 8. dan (6. do 10) ciklusa ter ultrazvočni pregled maternice in jajčnikov za oceno velikosti, prisotnosti foliklov v jajčnikih in endometrija v maternici.

Da bi preprečili škodljive učinke kemoterapije in sevanja, moramo uporabiti čim manjše še učinkovite odmerke, jajčnike čim bolj zaščititi (zasloni) ali predstaviti iz obsevalnega polja, če je to mogoče.

Kadar v starosti, ko normalno pričakujemo puberteto, ni razvoja sekundarnih spolnih znakov, je potrebno nadomestno zdravljenje z estrogeni. Dozo estrogenov postopoma večamo, tako da bolnicam omogočimo tudi normalno rast in pričakovano končno višino.

## Sekundarni, terciarni hipogonadizem

Posledica obsevanje glave z visokimi odmerki ionizirajočega sevanja zaradi možganskih tumorjev lahko povzroči motnjo hipotalamo-hipofizne osi in s tem tudi izločanja gonadotropinov (LH, FSH). Posledica je sekundarni ali terciarni hipogonadizem, ki je po pogostosti pojavljanja takoj za motnjo v izločanju rastnega hormona. Pri odmerkih večjih od 50Gy se pomanjkanje gonadotropinov pojavlja v 20 do 50 odstotkih. Klinično se kaže kot odsotnost pubertete, primarna ali sekundarna amenoreja. V krvi ugotovimo nizke vrednosti LH, FSH in spolnih hormonov. V času pričakovanega pričetka pubertete je potrebno nadomestno zdravljenje s spolnimi hormoni. V primeru sterilnosti se za stimulacijo ovulacije pri ženskah in spermatogeneze pri moških uporabljajo gonadotropini.

## Zaključek

Iz domačih in tujih izkušenj pri zdravljenju malignih bolezni sledi, da je po uspešnem zdravljenju s kemoterapijo, obsevanjem ali kombinacijo obeh potrebno dolgotrajno in redno spremljanje rasti, razvoja in tudi delovanja žlez z notranjim izločanjem po smiselno sestavljenih protokolih. Nujno je sledenje ščitnice zaradi možnosti vznika sekundarnih novotvorb.

## Literatura

1. Young JL, Gloeckler L, Silveberg E et al. Cancer incidence, survival and mortality for children younger than age 15 years. *Cancer* 1986;58:598.
2. Papadakis V, Tan C, Heller G, Sklar C. Growth and final height after treatment for childhood Hodgkin disease. *J Pediatr Hematol Oncol* 1996;18:172-6.
3. Clayton PE, Morris-Jones PH, Shalet SM, Price DA. Growth in children treated for acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet* 1988;1:460-2.
4. Davies HA, Didcock E, Didi M, Ogilvy-Stuart A, Wales JKH, Shalet SM. Disproportionate short stature after cranial irradiation and combination chemotherapy for leukaemia. *Arch Dis Child* 1994;70:472-5.
5. Stubberfield TG, Byrne GC, Jones TW. Growth and growth hormone secretion after treatment for acute lymphoblastic leukemia in childhood. *J Pediatr Hematol Oncol* 1995;17:167-71.
6. Sklar C, Mertens A, Walter A et al. Final height after treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia: comparison of no cranial irradiation with 1800 and 2400 centigrays of cranial irradiation. *J Pediatr* 1993;123:59-64.
7. Katz JA, Pollick BH, Jacaruso D, Morad A. Final attained height in patients successfully treated for childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr* 1993;123:546-52.
8. Leiper AD, Stanhope R, Kitching P, Chessells JM. Precocious and premature puberty associated with treatment of acute lymphoblastic leukaemia. *Arch Dis Child* 1987; 62:1107-12.
9. Ogilvy-Stuart al, Clayton PE, Shalet SM. Cranial irradiation and early puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:1282-6.
10. Oberfield SE, Soranno D, Nirenberg A et al. Age at onset of puberty following high-dose central nervous system radiation therapy. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1996; 150:589-92.
11. Saggese G, Cesaretti G, Barsanti S, Rossi A. Combination treatment with growth hormone and gonadotropin-releasing hormone analogs in short normal girls. *J Pediatr* 1995;126:468-73.
12. Hancock SL, Cox RS, McDougall IR. Thyroid diseases after treatment of Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 1991;325:599-605.
13. Tucker MA, Morris Jones PH, Boice JD et al. Therapeutic radiation at a young age is linked to secondary thyroid cancer. *Cancer Res* 1991;51:2885-8.
14. Constone LS, Woolf PD, Cann D, Mick G, McCormick K, Raubertas RF et al. Hypothalamic-pituitary dysfunction after radiation for brain tumors. *N Engl J Med* 1993; 328:87-94.
15. Mustieles C, Munoz A, Alonso M et al. Male gonadal function after chemotherapy in survivors of childhood malignancy. *Med Pediatr Oncol* 1995;24:347-51.
16. Müller HL, Klinkhammer-Schalke M, Seelbach-Göbel, Hartman AA, Kühl J. Gonadal function of young adults after therapy of malignancies during childhood and adolescence. *Eur J Pediatr* 1996;155:763-9.
17. Shalet SM, Horner A, Ahmed SR, Morris-Jones PH. Leydig cell damage after testicular irradiation for lymphoblastic leukaemia. *Med Pediatr Oncol* 1985;13:65-68.
18. Stillman RJ, Schiff I, Schinfeld J. Reproductive and gonadal function in the female after therapy for childhood malignancy. *Obstet Gynecol.* 1982;37:385-93.

# NEVROLOŠKE KASNE POSLEDICE PRI OTROCIH, KI SO BILI ZDRAVLJENI ZARADI MOŽGANSKEGA TUMORJA

Marta Macedoni-Lukšič

## Izvleček

Preživetje otrok z možganskim tumorjem se v zadnjih 20-ih letih postopno izboljšuje, zato prihajajo v ospredje kasne posledice zdravljenja pri preživelih bolnikih. V študiji smo evaluirali 61 oseb z namenom, da ocenimo njihovo nevrološko okvaro z ozirom na prizadetost in oviranost. **Material in metoda:** Od 267 slovenskih otrok, ki so se v letih 1968-1992 zdravili zaradi možganskega tumorja na Pediatrični kliniki, Otroški kirurgiji in Onkološkem inštitutu v Ljubljani, sta prežvela 102, za 4 pa je izhod neznan. Od 102 preživelih smo evaluirali 61 oseb (19 žensk, 42 moških, starih od 1-16 let ob zdravljenju) v starosti 15-42 let, 5-28 let po zdravljenju. Devet bolnikov je bilo samo operiranih (OP), 3 so bili samo obsevani, 4 so imeli radio- (RT) in kemoterapijo (KT), 15 jih je imelo OP, RT in KT in 30 OP in RT. Operacija je bila radikalna pri 24 bolnikih in delna pri 30. Štirinštirideset bolnikov je bilo obsevanih ob prvem zdravljenju, 8 pa ob recidivu. Sedemnajst bolnikov je imelo obsevano osrednje živčevje (24-40 Gy) in 5 glavno v celoti (14-40 Gy). Obsevalna doza na ležišče tumorja je pri 52 bolnikih, ki so bili obsevani, znašala 39-65 Gy. Za oceno njihove oviranosti so bile vse osebe ob evalvaciji vprašane glede šolanja, partnerskega življenja in zaposlitve. Rezultate smo primerjali s populacijo Republike Slovenije (RS). Vse osebe smo nevrološko pregledali, vsi so imeli CT možgan, pri 58 smo s pomočjo anamneze in/ali okulističnega pregleda dobili podatke o stanju vida. Šestinsštirideset oseb je bilo psihološko pregledanih (Wechsler Bellevue inteligenčni test). Prizadetost smo ocenili s pomočjo 4 kategorij glede na sposobnost vprašanih, v kakšni meri lahko skrbijo zase. **Rezultati:** Okvaro vida ima 14 oseb (24 %), motorično okvaro pa 37 oseb (61 %) - blago 20, zmerno 14 in hudo 3. Štirinajst oseb (23 %) ima epilepsijo. CT možgan je pokazala generalizirano možgansko atrofijo pri 13 osebah (21 %), vsi, razen enega so bili obsevani, 5 jih je prejelo tudi KT. Enajst oseb (24 %) ima IQ < 80, ti so bili ob zdravljenju stari med 2 in 16 let (mediana 6), vsi, razen enega so bili obsevani, 5 osrednje živčevje v celoti. Osemindvajset oseb (46 %) je prizadetih - blago 16, delno 11, 1 hudo. Trinajst oseb (21 %) je obiskovalo osnovno šolo s prilagojenim programom. Od 49 oseb, ki so končale šolanje, jih je 15 (31 %) zaključilo osnovno šolo, 25 (51 %) poklicno ali srednjo šolo ter 3 višjo ali visoko. Enaindvajset oseb (43 %) od 49, ki so stari nad 20 let, je zaposlenih (RS - 57 %), 12 pa jih je invalidsko upokojenih. Devet oseb (18 %) živi s svojimi partnerji (RS - 67 %), ostali s starši (73 %), 1 sam, 3 pa v posebnem zavodu za prizadete. **Zaključek:** Hudo nevro(psihološko)loško okvaro in prizadetost smo našli le pri majhnem odstotku oseb, ki smo jih evaluirali. Kljub temu so kot skupina ovirani v svojem socialnem življenju, predvsem v sposobnosti, da imajo lastno družino, v primerjavi s slovensko populacijo v celoti.

## **Abstract**

Survival of children treated for brain tumors has improved during the last 20 years and, in long-term survivors, late sequelae have become a major concern. We have evaluated 61 long-term survivors to determine neurological impairment, disability and handicap after treatment. **Material and methods:** From 267 children with brain tumor treated between 1968 and 1992 at the Pediatric Department, Institute of Oncology and Department of Pediatric Surgery, 102 are still alive and 4 are lost from follow up. Of 102 patients (pts), 61 (19 females, 42 males, aged 1-16 years at diagnosis) were evaluated at the age of 15-42, 5-28 years after treatment. Nine pts had only surgery, 3 pts only radiotherapy (RT), 4 pts RT and chemotherapy (CHT), 15 pts surgery, RT and CHT and 30 pts surgery with RT. Surgical removal of the tumor was total in 24 pts and subtotal in 30 pts. Forty-four pts received irradiation at first treatment and 8 after recurrence. The entire CNS was irradiated in 17 pts (24-40 Gy) and the whole cranium in 5 (14-40 Gy). The total dose to the tumor bed in 52 pts was 39-65 Gy. All 61 pts were interviewed regarding their social life, schooling and employment for evaluation of their handicap. The results were compared with the population of the Republic of Slovenia (RS). Neurological examination included CT brain scan and ophthalmologic examination (44 pts). Psychological evaluation (46 pts) included Wechsler Bellevue Intelligence test. Disability was scored in 4 categories (none-severe) regarding pts ability of self care. **Results:** We found visual impairment in 14 pts (24 %) and motor impairment in 37 pts (61 %) - mild in 20, moderate in 14, severe in 3. Fourteen pts (23 %) have epilepsy. CT scan showed generalised brain atrophy in 13 pts (21 %), all but one received RT, 5 also CHT. We found lower than normal (<80) IQ in 11 pts (24 %). Patients with subnormal IQ were between 2 and 16 years old at diagnosis (median 6), all but one received RT, 5 pts to the entire CNS. Twenty-eight pts (46 %) were disabled - 16 mild, 11 moderate, and 1 severely. Thirteen pts (21%) attended special elementary school. Of the 49 pts, who have finished schooling, 15 completed elementary school (31 %), 25 pts (51 %) some vocational or secondary school and 3 colleges or universities. Twenty-one of the 49 pts (43 %), at evaluation older than 20 years, are employed (RS - 57%) and 12 have been prematurely retired due to their impairment. Nine pts (18 %) live with their partner (RS - 67%), the remaining still with parents (73 %), alone (1) or in special care centre (3). **Conclusions:** We found severe sequelae: neurological, intellectual or disability only in a small proportion of patients in our series. However, as a group they are handicapped in their social life, especially in the ability to make their own families in comparison to Slovenian population as a whole.

## **Uvod**

Preživetje otrok z možganskim tumorjem se je v zadnjih 20-ih letih postopno izboljševalo. Zdaj preživi to težko bolezen že več kot polovica otrok. Preživetje je izboljšal napredek v diagnostičnih metodah, predvsem slikovnih preiskavah (CT, MRI) ter v vseh treh prevladujočih načinih zdravljenja: napredek v nevrokirurških tehnikah, ki omogoča manjšo smrtnost in morbiditeto pri ope-

raciji ter bolj popolno odstranitev tumorja, boljša postoperativna oskrba, napredek v obsevalni tehniki ter uvedba kemoterapije.

Ob tem, ko je vse več otrok, ki so se zdravili zaradi možganskega tumorja, preživelo, pa je postajalo čedalje bolj jasno, da je med njimi veliko prizadetih. Prve raziskave, ki so imele namen oceniti okvare in prizadetost preživelih otrok, so se začele že konec 60-ih let, raziskave o možnih posledicah zdravljenja pa so se razmaknile v 70-ih in 80-ih letih. Zadnjih 10 let se na osnovi ugotovitev teh raziskav množijo klinične študije, ki imajo namen z alternativnimi načini zdravljenja čimbolj omiliti možne škodljive vplive zdravljenja, predvsem obsevanja.

Številne tuje študije so se ukvarjale predvsem s povezavo kasnih nevropsiholoških okvar in obsevanja. Sprva s pomočjo retrospektivnih, kasneje pa prospektivnih študij so pokazali, da otroci z akutno levkemijo, ki so imeli možgane obsevane, signifikantno slabše opravljajo inteligenčne teste, imajo pogostejše motnje koncentracije in pozornosti ter s tem povezane učne težave v primerjavi z otroki, ki takega zdravljenja niso imeli. Ko so se študije razmahnile tudi pri otrocih, ki so preživeli zdravljenje možganskega tumorja, je postalo jasno, da večji odmerek obsevanja ne povzroča le težav pri učenju, temveč v precejšnjem odstotku celo mentalno zaostalost (20-50 %). Značilno je, da se težave lahko pojavijo šele več let po zdravljenju. Do kakšne stopnje je možganska okvara povezana z odmerkom in volumnom obsevanja še vedno ni natančno znano. Dejavniki tveganja pa naj bi bili poleg obsevanja predvsem nizka starost otroka ob zdravljenju (manj kot 3-7 let), nad tentorijem ležeč tumor ter kemoterapija (hkratno dajanje Methotrexata in radioterapije). Kasna posledica obsevanja je lahko tudi nekroza možganov, zelo huda, a na srečo ne pogosta sprememba (1-5 %), ki pa se lahko zamenja z ponovno rastjo tumorja.

Poleg nevropsihološke okvare lahko prispevajo k prizadetosti otroka, ki je preživel možganski tumor, tudi epilepsija, motorična ter senzorična nevrološka okvara, pri slednji predvsem motnje vida in sluha. Epilepsija, motorična okvara in večinoma tudi okvara vida so največkrat povezane s samo boleznijo, operacijo ali perioperativnimi zapleti. Dejavniki tveganja za slušno okvaro pa naj bi bil tudi kemoterapevtik cisplatin.

V okviru projekta »Kasne posledice zdravljenja malignih bolezni pri otrocih«, ki teče na Onkološkem inštitutu v Ljubljani od leta 1993, smo začeli raziskavo o kasnih nevroloških posledicah zdravljenja pri slovenskih otrocih, ki so se zdravili zaradi možganskega tumorja. Za osnovo ocene smo vzeli razširjen koncept bolezni in njenih posledic Svetovne zdravstvene organizacije, pri katerem poudarek ni več le na ozdravitvi, temveč tudi na posledicah, ki vplivajo na življenje posameznika. Kasne posledice smo tako opredelili kot okvaro, prizadetost (angl. disability) in oviranost (angl. handicap).

## **Material in metoda**

Od 267 otrok z možganskim tumorjem, ki so se v letih 1968-1992 zdravili na Pediatrični kliniki, Otroški kirurgiji Kliničnega centra in Onkološkem inštitutu v Ljubljani, sta 102 še živa, za 4 pa je glede na podatke Registra raka za Slovenijo izhod neznan. Od 102 živih smo 5 do 28 let po zdravljenju evaluirali 61 oseb, 19 žensk in 42 moških, starih od 15 do 42 let. Ob zdravljenju so bili stari

od 1 do 16 let (mediana 9). Sedemindvajset otrok je imelo astrocitom I-II, 12 meduloblastom, 6 ependimom, 4 germinom, 3 optični gliom, 3 oligodendrogliom, 1 astrocitom III, pri 5-ih pa je bila histološka diagnoza neznan zaradi inoperabilnosti tumorja. Devet otrok je bilo samo operiranih, 3 so bili samo obsevani, 4 so prejeli radio in kemoterapijo, 15 jih imelo poleg operacije še radio in kemoterapijo, 30 pa operacijo in obsevanje. Štiriinštirideset otrok je bilo obsevanih ob prvem zdravljenju in 8 ob recidivu. Sedemnajst otrok je imelo obsevane osrednje živčevje v celoti (24-40 Gy), 5 pa glavo v celoti (14-40 Gy). Obsevalna doza na ležišče tumorja je pri vseh 52 otrocih, ki so bili obsevani, znašala od 39-65 Gy. Vseh 61 oseb smo ob ambulantnem pregledu vprašali glede njihovega šolanja, partnerstva in zaposlitve ter podatke, ki smo jih dobili, primerjali s podatki o populaciji Republike Slovenije (Statistični urad RS). Na tej osnovi smo ocenili njihovo oviranost. Vsem osebam smo vzeli nevrološko anamnezo ter jih nevrološko pregledali. Zabeležili smo, če ima oseba epilepsijo, motorično okvaro pa opredelili po stopnjah: je ni, blaga, zmerna in huda. Od 58 oseb smo dobili podatke o stanju vida s pomočjo anamneze in/ali okulističnega pregleda. Okvaro vida smo stopnjevali: je ni ( $> 0.8$ ), blaga (0.5-0.7), srednja ( $< 0.5$ ) in huda (popolna ali skoraj popolna slepota enega ali obeh oči). Kompjutersko tomografijo (CT) možgan je opravilo vseh 61 oseb. Šest-inštirideset oseb je bilo psihološko pregledanih (Wechsler Bellevue inteligenčni test). Prizadetost smo ocenili s pomočjo 4 kategorij (je ni, blaga, delna, huda) glede na sposobnost vprašanih oseb, v kakšni meri lahko skrbijo zase (gibanje, osebna nega, priprava hrane, uporaba javnih prevoznih sredstev, osnovna komunikacija).

## **Rezultati**

Okvaro vida ima 14 oseb (24 %), od tega 4 blago, 2 srednje in 8 hudo. Sedemintrideset oseb (61 %) ima motorično okvaro, in sicer 20 blago, 14 zmerno in 3 hudo. CT je pokazal generalizirano možgansko atrofijo pri 13 pacientih (21 %), vsi, razen enega so se zdravili z obsevanjem, 5 pa jih je prejelo tudi KT. Enajst oseb (24 %) ima IQ  $< 80$ . Ti so bili ob zdravljenju stari med 2 in 16 let (mediana 6), vsi razen enega so bili zdravljeni z obsevanjem, 5 od njih z obsevanjem celotnega osrednjega živčevja. Epilepsijo ima 14 oseb (23 %). Osemindvajset oseb (46 %) je prizadetih, 16 blago, 11 delno in 1 hudo. Trinajst oseb (21 %) je potrebovalo osnovno šolanje s prilagojenim programom. Od 49 oseb, ki so šolanje končali, jih je 15 (31 %) končalo osnovno šolo, 25 (51 %) srednje ali poklicno šolo in 3 višjo ali visoko. Od 49 oseb, ki so bile ob evalvaciji starejše od 20 let, jih je zaposlenih 21 (43 %), v celotni populaciji RS pa v enaki starostni skupini 57 %. Dvanajst oseb je invalidsko upokojenih. Devet oseb (18 %) živi s svojim partnerjem (RS -67 %), ostali (73 %) s starši, eden sam in trije v posebnem zavodu za prizadete.

## **Zaključek**

Glede na rezultate študije o kasnih nevroloških posledicah, ki smo jih umestili v širši okvir prizadetosti in oviranosti, lahko zaključimo, da je četrtnina do petina oseb zmerno ali huje okvarjenih oziroma prizadetih. Ob tem pa je odstotek oviranih precej višji, predsem na področju oblikovanja lastne družine, saj večina

(73 %) oseb, starih nad 20 let, še vedno živi s svojimi starši, kar je bistvena razlika v primerjavi s podatki o celotni populaciji RS.

## Literatura

1. Bloom HJG, Glees J, Bell J. The treatment and long-term prognosis of children with intracranial tumors: a study of 610 cases, 1950-1981. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;18:723-745.
2. D'Angio GJ, Rorke LB, Packer R, Sutton L, Zimmerman R. Key problems in the management of children with brain tumors. *J Radiat Oncol Biol Phys* 1990;18:805-810.
3. Duffner PK. Changes in the approach to central nervous system tumors in childhood. *Pediatr Clin North Am* 1992;39:859-877.
4. Meadows AT, Massari DJ, Fergusson J, Gordon J, Littman P, Moss K. Declines in IQ scores and cognitive dysfunctions in children with acute lymphocytic leukemia treated with cranial irradiation. *Lancet* 1981;2:1015-18.
5. Cohen ME, Lacey DJ, Duffner PK. Long-term pathologic effects of cancer treatment on the nervous system. In: Cohen ME, Duffner PK, eds. *Brain tumors in children*. New York: Raven Press, 1994:437-54.
6. Schwartz CL, Hobbie WL, Constine LS, Ruccione KS, eds. *Survivors of childhood cancer*. St. Louis, Mosby: 1994.
7. Packer RJ, Meadows AT, Rorke LB, Goldwein JL, D'Angio G. Long-term sequelae of cancer treatment on the central nervous system in childhood. *Med Pediatr Oncol* 1987;15:241-53.
8. Lannering B, Marky I, Lundberg A, Olsson E. Long-term sequelae after pediatric brain tumors: their effect on disability and quality of life. *Med Pediatr Oncol* 1990;18:304-10.
9. Jereb B, Korenjak R, Kržišnik C, Petrič-Grabnar G, Zadravec-Zaletel L, Anžič J et al. Late sequelae in children treated for brain tumors and leukemia. *Acta Oncol* 1994;33:159-64.
10. Glauser TA, Packer RJ. Cognitive deficits in long-term survivors of childhood brain tumors. *Childs Nerv Syst* 1991;7:2-12.
11. Ilveskoski I, Pihko H, Wiklund T, Lamminranta S, Perkkio M, Makiperna A et al. Neuropsychologic late effects in children with malignant brain tumors treated with surgery, radiotherapy and »8 in 1« chemotherapy. *Neuropediatrics* 1996; 27: 124-29.
12. Fatur-Videtič A. Mednarodna klasifikacija okvar, prizadetosti in oviranosti. *Zdrav Vestn* 1995; 64: Suppl 1:1-6.

## Zahvala

*Omenjena študija teče pod mentorstvom prof.dr.Berte Jereb, dr.med. z Onkološkega inštituta, v njej pa sodelujejo: prim. Neža Župančič, dr. med. iz Pediatrične klinike, mag. Lorna Zadravec-Zaletel, dr.med. z Onkološkega inštituta, prof. Roman Korenjak, dipl.klin.psih. iz Železniškega zdravstvenega doma, as.mag. Branka Stirn-Kranjc, dr.med. iz Očesne klinike v Ljubljani. Vsem se lepo zahvaljujem.*

# SEKUNDARNE MALIGNNE NEOPLAZME PO ZDRAVLJENJU MALIGNNE BOLEZNI V OTROŠTVU

Janez Jazbec

## ***Izvleček***

*Sekundarne maligne neoplazme predstavljajo eno najbolj resnih poznih posledic zdravljenja maligne bolezni. Bolniki, zdravljeni zaradi malignoma v otroštvu, so zaradi potencialno dolge pričakovane življenjske dobe posebej ogrožena populacija. Vzroke za večjo ogroženost teh bolnikov je potrebno iskati predvsem v karcinogenem potencialu zdravljenja (radioterapija, kemoterapija) in v genetskih dejavnikih. Dolgoletno redno sledenje bolnikov, zdravljenih zaradi malignoma v otroštvu, je potrebno, tako zaradi zgodnjega odkrivanja poznih posledic zdravljenja pri posameznem bolniku kot tudi za to, da je ocena teh dogodkov na populacijskem nivoju čim bolj popolna.*

## ***Abstract***

*Secondary malignancies represent one of most serious late sequelae in patients treated for malignant disease. Because of potential longviety, pediatric cancers survivors are at spetial risk for secondary malignancies. Carcinogenic potential of radiotherapy and chemotherapy and genetic factors are major causes for increased incidence of second malignancies in cancer survivors. Long term follow-up of these children is essential for early detection of late sequelae in individual patients and for accurate population statistics.*

## **Uvod**

Zdravljenje malignih bolezni otrok in mladostnikov je z uporabo vse agresivnejših načinov zdravljenja, ki vključujejo kombinacijo kemoterapije, kirurgije in radioterapije, v zadnjih dveh desetletjih vse uspešnejše. S sedanjimi možnostmi zdravljenja lahko pričakujemo, da bo prek 60 odstotkov otrok, ki zbolijo za rakom, ozdravelo in se vključilo v naraščajočo populacijo odraslih, ki so ozdravljeni maligne bolezni (1). Zaradi mladosti teh bolnikov in potencialno dolge življenjske dobe, imajo pozne posledice zdravljenja lahko velik vpliv na kakovost življenja teh ljudi. Glede na pomemben preskok v učinkovitosti zdravljenja po letu 1970, je lahko razumljivo, da prve večje kohorte ozdravljenih otrok v tem desetletju vstopajo v odraslo obdobje in da se tako oblikuje populacija preživetnikov z dovolj dolgim obdobjem opazovanja po zdravljenju, da je na njej mogoče opazovati najrazličnejše posledice, ki jih dolgoročno pušča zdravljenje raka (2).

Pojav sekundarne maligne neoplazme (SMN) je verjetno ena najbolj neprijetnih poznih posledic zdravljenja primarne maligne neoplazme (PMN). Že v študijah v drugi polovici osemdesetih so ugotavljali povečano tveganje za pojav SMN, ki so ga povezovali z radioterapijo (3,4) ali pa z genetsko predispozicijo



(5). Z uspešnejšim zdravljenjem malignomov s slabo prognozo pa se spreminja tudi vzorec pojavljanja SMN. V prvih poročilih sta tako Wilmsov tumor in Hodgkinova bolezen predstavljala najbolj pogosti PMN (5), kasneje pa se ta vzorec spremeni na račun boljšega preživetja bolnikov s sarkomi, ne-Hodgkinovimi limfomi in tumorji centralnega živčevja.

Poseben problem predstavlja primerjava rezultatov med posameznimi študijami, ki je otežkočena zaradi razlik v samem konceptu študij, ki različno definirajo interval med PMN in SMN in se razlikujejo glede na čas sledenja bolnikov in glede populacije iz katere ti bolniki izhajajo. Različna so tudi mnenja o tem, koliko časa po zdravljenju PMN je stopnja tveganja za SMN zanemarljiva. Ne nazadnje je v nekaterih primerih težko postaviti mejo med SMN in pozno ponovitvijo primarne neoplazme (6).

## **Incidenca**

Dve najpomembnejši študiji, ki sta bili zastavljene, da bi spremljali incidenco SMN, sta ameriška študija v okviru Late Effects Study Group (LESG) in britanska, ki jo vodi Childhood Cancer Research Group (CCRG) in je v osnovi populacijska študija. LESG študija je zajela prek 9000 otrok, ki so preživeli vsaj dve leti po diagnozi PMN. V tej skupini je bilo 167, otrok pri katerih se je razvila SMN. Izračunano kumulativno tveganje za pojav SMN 25 let po diagnozi PMN je bilo 12,1 odstotka, relativno tveganje pa 15 s 95 odstotnim intervalom zaupanja med 13 in 17 (7). Rezultati britanske študije se nekoliko razlikujejo, saj je kumulativno tveganje po 25 letih 3,7 - odstotno, relativno tveganje pa 9,3 za bolnike, ki so bili obsevani in zdravljeni s kemoterapijo (8). Obe študiji ugotavljata, da se stopnja tveganja za razvoj SMN s časom opazovanja ne zmanjšuje. Skandinavska kohortna populacijska študija ugotavlja, da je tveganje za SMN pri ljudeh, zdravljenih zaradi raka pred 20 letom starosti za 2,5- do 7- krat večje kot v celotni populaciji (9). Francoska študija se po rezultatih bolj približa rezultatom LESG (in je tudi podobno zasnovana); kumulativna incidenca 13 odstotkov po 25 letih in relativno tveganje 15 (10). Možne razloge za razlike med temi študijami je najverjetneje potrebno iskati v različnih načinih zdravljenja, boljši opredelitvi rizične populacije in identifikaciji bolnikov z SMN in variabilnostjo, ki bi lahko bila posledica majhnega števila opazovanih dogodkov, ter kakovostnejšim sledenjem bolnikov v populacijskih študijah (10, 11).

## **Primarne maligne neoplazme**

Struktura PMN in njihova relativna frekvenca se precej razlikujeta med študijami, v principu pa se lahko SMN razvije po vsakem tipu tumorja. Retinoblastom je najpogostejši tip primarnega tumorja pri bolnikih z SMN v študiji LESG (12), pri čemer je šlo v 81 odstotkih za bilateralni tumor. V 68% se je pri teh bolnikih kot SMN razvil kostni ali mehko tkivni sarkom, v dveh tretjinah primerov v obsevalnem polju. Pri 90 odstotkov bolnikov z retinoblastomom, pri katerih se je razvila SMN, je bila ugotovljena delecija 13q14, lokusa RB1 gena, ki je tumorski supresor.

Hodgkinova bolezen je druga najpogostejša PMN v registru LESG, s sekundarnimi levkemijami kot najpogostejšo SMN. Kumulativno tveganje za SMN 15 let po diagnozi Hodgkinove bolezni je okoli 7 odstotkov, relativno tveganje 18,1

(13, 14). Solidni tumorji, levkemije in ne-Hodgkinovi limfomi so najpogotejši SMN pri bolnikih, zdravljenih zaradi Hodgkinove bolezni. Ugotovljena je pomembna pozitivna korelacija med verjetnostjo za nastanek sekundarne levkemije ali ne-Hodgkinovega limfoma in uporabo alkilirajočih sredstev pri zdravljenju primarnega Hodgkinovega limfoma (11).

Tudi pri bolnikih, zdravljenih zaradi sarkomov, tako kostnih kot mehko tkivnih, opažajo povečano frekvenco pojavljanja SMN. Med tem, ko je pri osteosarkomih sekundarni tumor verjetno bolj posledica genetskega vpliva, je pojav SMN po Ewingovem sarkomu bolj verjetno posledica zdravljenja (15). Mutacija tumorskega supresorskega gena p-53 je povezana s pojavom multiplih malignomov. Pojav karcinoma dojke pri bolnicah, zdravljenih zaradi osteosarkoma, bi lahko bil povezan z mutacijo gena p-53 (15). Mutacija tega gena je verjetno tudi vpletena pri sindromu Li-Fraumeni, kjer gre za redko familiarno pojavljanje zgodnjega karcinoma dojke, otroških sarkomov in drugih neoplazem, možna pa je tudi povezava s pojavom drugih SMN (16).

Otroci, zdravljeni zaradi akutne limfoblastne levkemije, prav tako živijo z večjim tveganjem za nastanek SMN. To je 11-krat večje kot v splošni populaciji (17). Najpogostejši SMN pri teh otrocih so tumorji centralnega živčevja in sekundarne nelimfoblastne levkemije.

V večji študiji s prek 9000 primerov otrok z akutno limfoblastno levkmiijo so imeli vsi bolniki z možganskim tumorjem po zdravljenju akutne limfoblastne levkemije obsevanje glave v shemi zdravljenja levkemije (18). Skandinavska populacijska študija ugotavlja incidenco možganskih tumorjev med otroci, zdravljenimi zaradi akutne limfoblastne levkemije, ki celo za 27-krat presega pričakovano (19).

### **Sekundarne maligne neoplazme**

Med SMN prevladujejo štiri skupine tumorjev: levkemije, sarkomi, tumorji centralnega živčevja in karcinom dojke. Sekundarne levkemije so navadno povezane z zdravljenjem z alkilirajočimi agensi in imajo vrh incidence pojavljanja 5 let po zdravljenju ter se redko pojavljajo po več kot 10 letih. Kombinacija radioterapije in alkilirajočih agensov verjetno poveča relativno tveganje za sekundarno levkemijo (15). Običajno gre za nelimfoblastne akutne levkemije s slabo prognozo.

Osteosarkomi so v večini študij izpostavljeni kot najpogostejši sekundarni tumorji. Vrh pojavljanja je 10 do 20 let po zdravljenju in je običajno povezan z radioterapijo. Obstaja tudi močna korelacija med sekundarnim kostnim tumorjem, poljem obsevanja in odmerkom, po statistični izločitvi tveganja zaradi obsevanja, pa je zdravljenje z alkilirajočimi agensi močan dejavnik tveganja za razvoj sekundarnega kostnega raka (11).

### **Vzročni dejavniki**

Čeprav pojav multiplih malignomov pri posamezniku nakazuje možnost prirojene nagnjenosti za razvoj raka, je zelo verjetno, da je izbor terapije pri zdravljenju PMN pomemben dejavnik v patogenezi nastanka številnih SMN (1).

Karcinogeni potencial ionizirajočega sevanja ni sporen. V študiji LESG je 67 odstotkov tumorjev opredeljenih kot z obsevanjem-povezanih (7), podoben je tudi odstotek v študiji CCRG 61odstotkov (8). Osnova za to opredelitev je pojav SMN znotraj obsevalnega polja. Radioterapija pa ni bila opredeljena kot pomemben dejavnik za razvoj SMN v Greenovi študiji, v kateri sta doksorubicin in nitrozourea identificirana kot edina dejavnika, ki sta pomembno povezana z nastankom SMN po zdravljenju limfomov (20). Lavey s sodelavci ugotavlja pri zdravljenju limfomov z radioterapijo in kemoterapijo enako stopnjo tveganja kot pri zdravljenju samo s kemoterapijo (21). Slabost te študije pa je relativno kratka opazovalna doba (10 let za skupino z radioterapijo in 5,7 ter 7,4 leta za skupino s kemoterapijo in kombinirano kemoterapijo/radioterapijo).

Pri bolnikih, zdravljenih s kombinacijo citostatikov je karcinogeni potencial posameznega zdravila navadno težko dokazati. Problem je še večji, ker je v mnogih primerih kemoterapiji pridružena tudi radioterapija. Kljub temu je nekaj študij, ki so uspeli izpostaviti alkilizirajoče agense kot enega pomembnih dejavnikov, za nastanek SMN (1). Epipodofilotoxini so statistično značilno povezani s pojavom akutne mieloblastne levkemije pri otrocih po zdravljenju akutne limfoblastne levkemije (22). Za natančnejšo opredelitev karcinogenega potenciala posameznih kemoterapevtikov so potrebne študije na velikem številu bolnikov z dolgotrajnim sledenjem po zdravljenju. Dokler teh rezultatov ni, lahko domnevamo, da so zdravila, za katera je ugotovljeno, da so karcinogena za živali, karcinogena tudi za ljudi in je zato potrebno posebej pretehtati njihovo uporabo pri bolnikih pri katerih pričakujemo še dolgo življenjsko dobo (23).

Sekundarni tumorji se pogosteje javljajo pri otrocih z nekaterimi prirojenimi bolezenskimi stanji, za katere je znano, da so dovzetni za razvoj raka (1). Med take bolezni sodijo von Recklinghausnova bolezen, tuberozna skleroza, familiarni retinoblastom, Turcotov sindrom, Klippel-Trenaunay-Webrov sindrom. Omenili smo že mutacijo p53 tumor supresorskega gena, ki je pogosta genetska sprememba pri raku debelega črevesa, dojke in pljuč (24). Možno je, da radioterapija in kemoterapija PMN pri bolniku s prirojeno mutacijo gena p53 poveča možnost nastanka SMN (16). Mutacija gena RB1 pri bolnikih s familiarno obliko retinoblastoma je verjetno vpletena tudi pri pojavljanju SMN (25). Sekundarne levkemije po zdravljenju Hodgkinove bolezni so morda posledica mutacije glikoforina A (26). Napredek v molekularni biologiji bo v bližnji prihodnosti napravil na površje še nekatere gene, ki bi lahko igrali vlogo v razvoju SMN.

Problem SMN bo verjetno naraščal s številom uspešno zdravljenih bolnikov z rakom in daljšanjem dobe opazovanja po končanem zdravljenju. Pomembno je natančno sledenje teh bolnikov, saj je le tako mogoče imeti točne podatke o pojavljanju SMN. Smisel raziskav na tem področju je v iskanju dejavnikov v načinu zdravljenja, genetskih dejavnikov in iskanju tistih vplivov okolja, ki pogujejo nastanek SMN pri bolnikih, zdravljenih zaradi raka v otroštvu.

## Literatura

1. Kingston JE. Second primary tumors in children. In: Spitz L et al. Progres in pediatric surgery, Vol 22. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, 1989:113-20.

2. Robinson LL. Second primary cancers after childhood cancer. *BMJ* 1996;312:861-62.
3. Li FP. Second malignant tumors after cancer in childhood. *Cancer* 1977;40:1899-1902.
4. Li FP, Cassaday JR, Jaffe N. Risk of second tumors in survivors of childhood cancer. *Cancer* 1975;35:1230-5.
5. Meadows AT, D'Angio GJ, Mike V, Banfi A, Harris C, Jenkin RDT et al. Patterns of second malignant neoplasms in children. *Cancer* 1977;40:1903-11.
6. Anžič J, Jereb B. Secondary malignancies or late recurrences: challenges and opportunities in pediatric oncology. *Ann NY Acad Sci* 1997; 824: 229-31.
7. Tucker MA, Meadows AT, Bouce JD. Cancer risk following treatment of childhood cancer. In: Boice JD, Fraumeni JF eds. *Radiation carcinogenesis: epidemiology and biological significance*. New York: Raven Press, 1984:211-24.
8. Hawkins MM, Draper GJ, Kingston JE. Incidence of secondary primary tumors among childhood cancer survivors. *Br J Cancer* 1987; 56: 339-47.
9. Olsen JH, Garwicz S, Hertz H, Jonmundsson G, Langmark F, Lanning M et al. Second malignant neoplasms after cancer in childhood or adolescence. *BMJ* 1993; 307:1030- 36.
10. Vatahire F, Schweisguth O, Rodary C, Francois P, Sarrazin D, Oberlin O et al. Long-term risk of second malignant neoplasm after a cancer in childhood. *Br J Cancer* 1989;59:448-52.
11. Robinson LL, Mertens A. Second tumors after treatment of childhood malignancies. *Hematol Oncol Clin North Am* 1993;7:402-15.
12. Meadows AT, Baum E, Fossati-Bellani F, Green D, Jenkin RDT, Marsden B et al. Second malignant neoplasms in children: an update from the Late Effects Study Group. *J Clin Oncol* 1985; 3: 532-38.
13. Beaty O, Hudson MM, Greenwald C, Xiaolong L, Fang L, Williams JA et al. Subsequent malignancies in children and adolescents after treatment for Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1995;13:603-09.
14. Bhatia S, Robinson LL, Oberlin O, Greenberg M, Bunin G, Fossati-Bellani F et al. Breast cancer and other second neoplasms after childhood Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 1996; 334: 745-51.
15. Smith MB, Xue H, Strong L, Takahashi H, Jaffe N, Ried H et al. Forty-year experience with second malignancies after treatment of childhood cancer: analysis of outcome following the development of the second malignancy. *J Pediatr* 1993;28:1342-49.
16. Malkin D, Jolly KW, Barbier N, Look TA, Friend SH, Gebhardt MC et al. Germline mutations of the p53 tumor-suppressor gene in children and young adults with second malignant neoplasms. *N Engl J Med* 1992;326:1309-15.
17. Olsen JH. Risk of second cancer after cancer in childhood. *Cancer* 1986;57:2250-4.
18. Neglia JP, Meadows AT, Robinson LL. Second neoplasms after acute lymphoblastic leukemia in childhood. *N Engl J Med* 1991;325:313-6.
19. Nygard R, Garwitz S, Haldorsen T, Hertz, Jonmundsson GK, Lanning M et al. Second malignant neoplasms in patients treated for childhood leukemia. *Acta Paediatr Scand* 1991;80:1220-8.

20. Green DM, Zevon MA, Reese PA, Lowrie GS, Gaeta JF, Pearce JI, et al. Second malignant tumors following treatment during childhood and adolescence for cancer. *Med Pediatr Oncol* 1994;22:1-10.
21. Lavey RS, Eby NL, Prosnitz LR. Impact on second malignancy risk of the combined use of radiation and chemotherapy for lymphomas. *Cancer* 1990;66:80-8.
22. Kreissman SG, Gelber RD, Cohen HJ, Clavel LA, Leavitt P, Sallan SE. Incidence of secondary acute myelogenous leukemia after treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 1992;70:2208-13.
23. Handerson IC, Gelman R. Second malignancies from adjuvant chemotherapy? Too soon to tell. *J Clin Oncol* 1987;5:1135-7.
24. Levine AJ. The p53 tumor-suppressor gene. *N Engl J Med* 1992;326:1350-1
25. Knudson AG. Pediatric molecular oncology. *Cancer* 1993;71:3320-4.
26. Mott MG, Boyse J, Hewitt M, Radford M. Do mutations at the glycophorin A locus in patients treated for childhood Hodgkin's disease predict secondary leukemia. *Lancet* 1994;343:828-9.

# SISTEMSKI POGLED NA IZKUŠNJO RAKA IN ZDRAVLJENJA V OTROŠTVU

Roman Korenjak

## *Izleček*

*Članek se ukvarja s temeljnimi in splošnimi vprašanji grožnje pri pojmu travme. Dotika se tovrstnega doživljanja pri otrocih, predvsem tistih, ki so preživeli izkušnjo z rakom. S pomočjo psihoanalitičnega oziroma psihodinamskega modela skuša razumeti intrapsihično dogajanje v posamezniku, kakor tudi odzivanje staršev na otrokovo bolezen in tudi odziv okolice. Posledično se vzpostavi sistem medsebojnih odnosov, kjer so največkrat najšibkejši člen otroci, ki so preboleli raka. Omenjena je še naša izkušnja skupinskega dela s sedaj že odraslimi pacienti. Namen teh skupin je soočanje s preteklo izkušnjo, predelava in integriranje le-te v njihov celotni življenjski sistem.*

## **Abstract**

*The article discusses basic and general questions arising from experience of threat in the concept of trauma. It touches such an experience with children, especially those who have survived the experience of cancer. It tries to understand intrapsychical happening inside an individual through psychoanalytic and psychodynamic concept, as well as parents response to child's illness and reaction of the persons around.*

*Consequently the system of reciprocal reaction is reestablished in which children who have gone through their illness represent its weakest element. Our group work experience with patients who have been grown up so far is also described in the article. The aim of this group work is coping with past experience of cancer, working it through and integrating it into their whole life system.*

## **Uvod**

Pred več kot četrto stoletje je bila skupina odraslih, ki je v otroštvu prebolela raka, razmeroma majhna. Bežen pogled v psihološko literaturo tistega časa s tega področja nam pove, da so se ukvarjali z vprašanji, kako pomagati bolnemu in mnogokrat tudi umirajočemu otroku in njegovi družini. Stališča do tovrstnih mladih bolnikov in tudi do bolezni so se vztrajno spreminjala, vzporedno z izboljševanjem kvalitete zdravljenja. Skupina preživelih iz leta v leto optimistično raste, kljub vsemu ali pa prav zaradi tega pa nastajajo in ostajajo določene posledice, ki so lahko povsem telesne, še večkrat pa čustvene narave.

Vemo, da je zgodaj odkriti rak povezan z različno kombinacijo zdravljenja - operativno, obsevanje in kemoterapija. Otroci-bolniki in njihova družina so ob samem zdravljenju izpostavljeni psihološkemu stresu. Dejstvo je, da je rak v

naši kulturi za večino ljudi asociativno povezan z intenzivnim trpljenjem in celo smrtjo. To pa prispeva k psihološkim in čustvenim pritiskom. Opaziti je, da ti pacienti kljub zadovoljivemu zdravljenju pogosto nosijo v sebi zavest nevarnosti, ki kot Damoklejev meč visi nad njihovo prihodnostjo. To travmatično doživetje torej lahko dalekosežno vpliva na zgodnje, kakor tudi kasnejše stopnje razvoja.

## **Teorija travme**

Psihološka teorija travme pravi, da le-ta vsebuje zavedanje posameznika o svoji nemoči, da se spoprime s prihajajočo grožnjo. Travma vsebuje bližajočo se nevarnost brez predhodnega opozorila, stisko in občutek pomanjkanja ustrezne priložnosti za učinkovito ravnanje, hkrati pa tudi pretečo izgubo čustvenih zvez do ljubljenih oseb ali članov primarne skupnosti.

Freud je že leta 1926 omenjal, da zgodnejša izkušnja travmatskega stresa lahko povzroči kronične simptome anksioznosti. Taka izkušnja lahko tudi prispeva h globljim psihološkim spremembam, ki ima za posledico izgubo samozaupanja. Oseba lahko v tem doživi nemoč v zaščiti samega sebe. Bolezen in zdravljenje povzročita občutek zapuščenosti oziroma izgube ljubezni. Hospitalizacija ovira normalen razvoj starši-otrok, poleg tega pa potencialna grožnja smrti vključuje stalne in poglobljene travmatične elemente. Življenjska grožnja bolezni v otroštvu lahko neposredno zaradi primarnih učinkov bolezni in posredno zaradi spremembe v emocionalnem kontaktu s starši, vpliva na razvoj selfa, ki ga nosi v sebi seveda tudi kot odrasel človek.

## **Sistemski vidik**

Iz doslej povedanega izhaja, da se oseba z izkušnjo, ki v otroštvu prebolela ali je prebolela raka, znajde v verigi hude bolezni, samega zdravljenja, spremljajočih morebitnih telesnih sprememb, največkrat daljše hospitalizacije, odzivanja staršev, družine, vrstnikov. Na vsakem od teh področij se lahko vzpostavi določen sistem. Vse kar se dogaja v tem sistemu na svoj način vpliva na posameznika. Za vsakogar pa je vendarle najpomembnejši družinski sistem. Vsaka sprememba pri enem članu družine zazveni tako ali drugače pri drugih članih družine. Čustveni odzivi enega prikličejo čustveni odziv drugega. Vsak član družinskega sistema je z drugim v posebnem odnosu in je z njim povezan s posebnimi čustvi in pričakovanji. Posledično sta njegovo doživetje samega sebe in njegova lastna podoba odvisna od vsakega od njih. Ti odnosi nikoli niso zgolj enosmerni, pač pa se prepletajo v mreži medsebojnih povezav in delujejo v obe smeri. Otrok s prebolelo boleznijo je v predstavi staršev dostikrat drugačen oziroma drugače sposoben kot njegova brat ali sestra. To vlogo ta član družine sprejme in vzdržuje ali pa se bori proti njej. Vzpostavljajo se odnosi od izrazitejše odvisnosti in starševske hiperprotektivnosti do popolne zrelosti in neodvisnosti. Gre skratka za predstave, ki jih imajo drug o drugem, o njihovih sposobnostih in zmožnostih in s tem v zvezi bolj ali manj pazljivem ravnanju z njimi. Kolikor bolj mora posameznik v tem sistemu prevzeti vlogo, ki nasprotuje njegovi naravi, njegovim dejanskim zmožnostim, toliko bolj je motena in ogrožena njegova osebna integracija.

Seveda bi se lahko poleg družinskega sistema, ki je za odraščanje vsakogar od nas zelo pomemben, ozrli še na manjše sisteme, ki se tudi vzpostavljajo v življenju. Tako bi lahko pogledali v svet vrstnikov, s katerimi vstopa naš zdravljeno oziroma ozdravljeni bolnik. Spremljamo lahko hrepenenje in navezovanje poglobljenejših odnosov z osebami nasprotnega spola. Ne moremo mimo šole, izobraževanja in kasnejšega zadovoljstva ali nezadovoljstva pri delu. Verjetno bi lahko še naštevali. Zdi se pomembno, da skušamo gledati in razumeti osebe s prebolelo izkušnjo raka v otroštvu v luči včasih preprostejšega in drugič spet mnogo bolj zapletenega in manj razumljivega sistema.

### **Skupinska izkušnja**

Čustvene izkušnje in doživetja, ki so jih naši ozdravljenci prinašali v naše individualne pogovore, so nas privedle na misel, da smo pričeli s skupinskim delom. Mnenja smo bili, da bi v skupini lažje predelovali in se soočali z vsemi naštetimi izkušnjami, ki izhajajo iz pretekle bolezni. Pred petimi leti smo torej pričeli z ustanavljanjem manjših skupin. Skupina je časovno omejena na eno leto oziroma deset srečanj. V skupini sodeluje tudi team strokovnjakov, ki deluje v ambulanti za spremljanje mladih, ki so v otroštvu preboleli raka. Namen teh skupinskih srečanj je nuditi možnost za izmenjavo svojih osebnih problemov, pogledov in stališč, pa tudi izkušenj, ki si jih je nabral v svojem vsakdanjem življenju. Seveda ne gre zgolj za izmenjavanje mnenj in stališč, pač pa je cilj tudi spreminjanje le-teh. Pri tem naj bi šlo za zadovoljivo predelavo in integracijo minule bolezenske izkušnje. Večkrat gre za priklicanje dogodkov v zvezi z boleznijo in zdravljenjem. Gre predvsem za željo, da bi lahko čim bolj razumeli njihove lastne izkušnje in tudi vzpostavljali realističen odnos do lastnega zdravstvenega stanja. Prav bi namreč bilo, da svoje pretekle izkušnje z boleznijo niti ne zanikajo, niti ji dajejo večjega pomena, kot ji dejansko gre. Če uspejo to ustrezno predelati, niso več v tolikšni meri obremenjeni ali izraziteje anksiozni zaradi bolezenske izkušnje. Zavedajo se skratka, da resna bolezen obstaja, vendar to lahko sprejmejo, kar je tudi sicer eden važnih pogojev tudi za spopad z boleznijo. Nadalje smo v skupini usmerjeni v to, da bi kljub resni izkušnji razvijali in gojili vse večjo neodvisnost do sveta okoli njih: to je vključno z družino, vrstniki, avtoritetami ... Bolnik je zmožen razviti občutke neodvisnosti šele, ko je pretekla travma zadovoljivo predelana. Na osnovi tega lažje načrtujejo bodočnost in lasten napredek v življenju, ki ni zatemnjen ali pa zakrit z vnaprejšnjim nezaupanjem ali sencami negotovosti, ki so jih povzročile bolezenske izkušnje.

### **Literatura:**

1. Boman K. Coping with experience of cancer in childhood. Reports from the Department of Psychology, Stockholm University, 1991, No.742.
2. Teta MJ, Po MC, Kasl SV, Meigs JW, Miers MH, Mulvihill JJ. Psychosocial consequences of childhood and adolescent cancer survival. J Chron Dis 1986;39:751-9.



3. Jamison NR, Lewis S, Burish TG. Psychological impact of cancer on adolescents: self- image, locus of control, perception of illness and knowledge of cancer. *J Chron Dis* 1986;39:609-17.
4. Jereb B, Korenjak R, Kržišnik C, Petrič Grabnar G, Zadravec Zaletel L, Anžič J et al. Late sequelae in children treated for brain tumors and leukemia. *Acta Oncol* 1994;33: 159-64.
5. Buerger M, Korenjak R Babič J, Zadravec Zaletel L, Jereb B: Group meetings of young adult survivors of childhood cancer. *Med Pediatr Oncol* 1996;27:353.
6. Korenjak R. Skupina »Good Enough Mother«. In: Praper P, ed. Zbornik prispevkov. 5. Bregantovi dnevi. Ljubljana: Slovensko zdravniško društvo, 1997:123-30.

## PRIMER 1

B.I., roj. 17. 10. 1989

*Veronika Velenšek Prestor*

2,5-letna deklica je bila maja 1992 sprejeta na hematookološki oddelek Pediatrične klinike zaradi zatrdline na notranji strani levega stegna, ki jo je mati pribl. mesec dni opažala pri kopanju. V družinski anamnezi je bila deključina mama operirana zaradi tumorja možganskega debela, deključina stara mama je imela karcinom pljuč. Perinatalna anamneza je bila brez posebnosti. Do sedaj je imela deklica nekajkrat obstruktivne bronhitise, drugih težjih obolenj ni imela.

Ob sprejemu je bila na medialni strani levega stegna v adduktornih mišicah tipna gladka, nepomična, solidna zatrdlina velikosti pribl. 12 cm. Tipne so bile tudi povečane regionalne ingvinalne bezgavke levo. Ostali somatski status je bil v mejah normale. Hemogram ob sprejemu je bil brez posebnosti, SR 25, LDH 21 UZ levega stegna je pokazal ekspanzivno tvorbo velikosti 6,2 krat 5 krat 4,2 cm, mešane tkivne strukture, dobro omejeno od okolice, v ingvinalnem delu so bile vidne bezgavke velikosti 1,5 do 2 cm. RTG leve stegenice je prikazal skelet bp. Diagnoza aspiracijske tankoigelne biopsije je bila maligni tumor, embrionalni Rhabdomyosarcom. Oddaljenih zasevkov s preiskavami (RTG p.c., UZ abdomna, aspiracijska biopsija kostnega mozga) niso našli.

Deklica je pričela s predoperativno kemoterapijo po shemi VACA, ki vključuje Vincristin, Adriamycin, Endoxan in Actinomycin. Že po prvem ciklusu je bil opazen odlični regres - za več kot 50 odstotno zmanjšanje tumorja. Po drugem ciklusu kemoterapije tumorja klinično ni bilo več mogoče dokazati ne s palpacijo ne z UZ. Po tretjem ciklusu kemoterapije je bilo pridruženo obsevanje ležišča primarnega tumorja in ingvinalnih bezgavk. Obsevanje je trajalo od 5.1. 1993 do 3.2. 1993, celokupen odmerek je bil 3000 cGy, skupen dnevni odmerek pa 150 cGy.

Po končanem zdravljenju je bila deklica redno na kontrolah v hematookološki ambulanti na Pediatrični kliniki. Še med zdravljenjem onkološke bolezni je imela večkrat obstruktivne bronhitise, ki so se nadaljevali tudi po končanem zdravljenju onkološke bolezni, a manj pogosto. Drugih težjih bolezni ni imela.

Aprila 1995 je bil odkrit recidiv bolezni v mehkih tkivih levega stegna zgoraj na mestu primarnega tumorja. Napravljena je bila aspiracijska biopsija tumorja pod kontrolo UZ, ki je recidiv potrdila.

V hemogramu ob sprejemu je bila prisotna blažja anemija - Hb 108, ostalo je bilo v mejah normale, SR 11, LDH 4,3. UZ prizadetega predela je prikazal tumor približno 5 cm pod ingvinalnim kanalom, v globini 1,3 cm, verjetno med musculus vastus medialis in sartorius, velik 2 cm krat 1,3 cm krat 2 cm. UZ ingvinalne bezgavke niso bile povečane.

UZ abdomna in RTG p.c sta bila brez posebnosti. Napravljena je bila tudi MRI levega stegna, ki je pokazala tumor v muskulusu adduktorju magnusu z nakazano infiltracijo okolnih mišič in maščevja.

V začetku maja 1995 je bila napravljena operacija - resekcija celotne adduktorne skupine mišič levega stegna ter dela fleksorne skupine mišič in ingvinalna resekcija bezgavk. Pooperativni potek je potekal brez zapletov.

Histološki izvid je prikazal rabdomiosarkom izrezan v zdravo, brez zasevkov bezgavke. Ni bilo infiltracije velih žil in živcev, ni bilo vaskularne invazije, ni bilo vidnih satelitskih nodusov. Kirurški robovi niso bili tumorsko infiltrirani.

Po operaciji je deklica prejema postoperativno kemoterapijo po shemi VAIA 2, ki vključuje Vincristin, Actinomycin, Ifosfamid in Adriamycina. Kasneje smo zaradi toksičnih sopojavov kemoterapije - splošne aminoacidurije uvedli Endoxan namesto Ifosfamida.

Deklica je prejela III cikle kemoterapije v šestih mesecih. Od končanega zdravljenja v decembru 1995 deklica redno hodi na preglede v hematološko ambulantno Pediatrične klinike in je zdrava, prizadeta noga je funkcionalno bp.

## **PRIMER 2: SEKUNDARNI OSTEOGENI SARKOM**

**M. T., roj. 7. 6. 1972**

*Marta Dremelj*

Takrat petletna M.T. je zbolela maja 1977 z bolečinami v sklepih. Zaradi suma na revmatoidni artritis so jo zdravili s Pronisonom. Po začetnem manjšem izboljšanju so se težave še povečale.

Decembra 1977 je bila sprejeta na Pediatrično kliniko v Ljubljani zaradi suma na akutno levkemijo. Punkcija kostnega mozga je potrdila akutno limfoblastno levkemijo. RTG stopal, kolen in zapestja je pokazal pasasta razredčenja, tipična za akutno levkemijo.

12.12.1977 je začela dobivati KT v sestavi Pronison, Vincristin in Adriablastin. Kontrolna punkcija kostnega mozga 9. 1. 1978 je pokazala popolno remisijo. Zaradi akutnega vnetja leve parotidne žleze je bilo preventivno obsevanje glave takrat odloženo do 1.3.1978. Od 1.3.-16.3.1978 je prejela na glavo skupen odmerek 2400 cGy, v frakcijah po 200 cGy dnevno (Teratron). Metotrexat intratekalno je prejela petkrat. Stabilizacijsko terapijo (Metotrexat per os) je dobivala do decembra 1980.

Kasneje je hodila na redne kontrolne preglede v ambulanto hemato-onkološkega oddelka Pediatrične klinike v Ljubljani, bolezen se ni ponovila.

Januarja 1986, osem let po doseženi remisiji ALL, je prišla na pregled zaradi 14 dni rastoče bule pred levim uhljem. Klinično je bilo v področju leve parotidne žleze tipati 10 krat 10 cm veliko nebolečo izboklino, nepravilnih robov, trdno priraščeno na podlago. Povečanih bezgavk ni bilo tipati.

Opravljenе so bile naslednje diagnostične preiskave:

- tankoigelna biopsija tumorja, ki je pokazala dobro diferencirane maligne celice, hondrosarkom, lahko tudi osteosarkom
- s scintigrafijo skeleta je bila vidna fiksacija v področju tumorja, ostali skelet b.p.
- CT je pokazal destrukcijo mandibule od angulusa do temporomandibularnega sklepa kot pri osteosarkomu; tumor je zajemal tudi mehka tkiva, se širil v foso pterigopalatino, destruiral stransko steno maxilarnega sinusa, navzgor je segal do baze lobanje
- z angiografijo a. carotis je bila vidna dobra prekrvljenost tumorja, intraarterijska KT je bila zaradi krhkosti žil odsvetovana

Oddaljenih metastaz niso odkrili. Kirurg je menil, da tumor ni radikalno operabilen.

7.2.1986 je deklica začela dobivati KT po protokolu T-10, ki je vseboval: Metotrexat v visokih dozah, Endoxan, Aktinomycin, Bleomycin in Adriamycin. Po

prvih odmerkih Metotrexata klinično, s scintigrafijo in citološko ni bilo večjega učinka KT, kasneje pa se je tumor začel zmanjševati.

25.6.1986 je bila deklica operirana, odstranjen je bil ramus leve mandibule in del angulusa. Operacija je bila makroskopsko radikalna.

Definitivni histološki izvid: osteogeni sarkom brez mitotske aktivnosti, običajnega tipa, učinek KT II., tumor dorzalno sega v resekcijski rob.

Po posegu je deklica nadaljevala s terapijo po protokolu T-10 za slabši odgovor na KT (Bleomycin, Endoxan, Aktinomycin, Platixan, Adriamycin). S KT je zaključila decembra 1986.

Kasneje do ponovitve bolezni ni prišlo. Od leta 1988 hodi na kontrole v ambulanto za kasne posledice na Onkološkem inštitutu. Leta 1991 ji je bila narejena kirurška rekonstrukcija mandibule levo z avtotransplantatom iz rebra. Počuti se dobro. Oktobra 1997 je rodila sina.

## Avtorji prispevkov za zbornik 13. ONKOLOŠKEGA VIKENDA

prim. dr. **JOŽICA ANŽIČ**, dr. med., spec. pediater  
Pediatrična klinika, Služba za onkologijo in hematologijo,  
Klinični center Ljubljana

prim. **MAJDA BENEDIK-DOLNIČAR**, dr.med., spec. pediater  
Pediatrična klinika, Služba za onkologijo in hematologijo,  
Klinični center Ljubljana

as. mag. **NINA BRATANIČ**, dr.med., spec. pediater  
Pediatrična klinika, Klinični center Ljubljana

**MARTA DREMELJ**, dr. med.  
Onkološki inštitut Ljubljana

prof. dr. **RASTKO GOLOUH**, dr. med., spec. patolog  
Onkološki inštitut Ljubljana

**FRANC GUNA**, dr. med.  
Onkološki inštitut Ljubljana

as. mag. **JANEZ JAZBEC**, dr.med., spec. pediater  
Pediatrična klinika, Služba za hematologijo in onkologijo,  
Klinični center Ljubljana

prof. dr. **BERTA JEREB**, dr. med.  
Onkološki inštitut Ljubljana

**SIMONA JEREB**, dr.med., spec. radiolog  
Pediatrična klinika, Služba za radiologijo, Klinični center Ljubljana

**ANTON KENIG**, dr.med., spec. pediater, spec. radiolog  
Pediatrična klinika, Služba za radiologijo, Klinični center Ljubljana

**ROMAN KORENJAK**, dipl. psih. specialist klinične psihologije  
Železničarski zdravstveni dom Ljubljana

mag. **BORUT KRAGELJ**, dr. med., spec. radioterapevt - onkolog  
Onkološki inštitut Ljubljana

mag. **MARTA MACEDONI-LUKŠIČ**, dr.med.  
Goričane 84, Medvode

**MILJEVA RENER**, dr. med.  
Onkološki inštitut Ljubljana

doc. dr. sc. **BOJAN TRŠINAR**, dr.med., spec. urolog  
Kirurška klinika, klinični oddelek za urologijo,  
Klinični center Ljubljana

prof. dr. **MARIJA US-KRAŠOVEC**, dr.med.  
Onkološki inštitut Ljubljana

**TOMAŽ VARGAZON**, dr.med.  
Onkološki inštitut Ljubljana

**VERONIKA VELENŠEK-PRESTOR**, dr. med.  
Pediatrična klinika, Služba za hematologijo in onkologijo,  
Klinični center Ljubljana

mag. **LORNA ZADRAVEC ZALETEL**, dr.med.  
Onkološki inštitut Ljubljana

## DVANAJST ONKOLOŠKIH VIKENDOV

I.  
ONKOLOŠKI DIAGNOSTIČNI MOZAIK  
ZDRAVLJENJE OPERABILNEGA RAKA DOJK  
6. IN 7. MAREC 1992

II.  
RAK MATERNIČNEGA TELESA  
MALIGNI TUMORJI MEHKIH TKIV  
20. IN 21. NOVEMBER 1992

III.  
MALIGNI EPITELNI TUMORJI KOŽE  
HODGKINOVA BOLEZEN  
2. IN 3. APRIL 1993

IV.  
POKLICNE BOLEZNI IN RAK  
ZDRAVLJENJE BOLEČINE  
22. IN 23. OKTOBER 1993

V.  
NE-HODGKINOV LIMFOM  
MALIGNI TUMORJI NA MODIH  
8. IN 9. APRIL 1994

VI.  
KOLOREKTALNI RAK  
SPREMLJANJE UMIRAJOČEGA BOLNIKA  
21. IN 22. OKTOBER 1994

VII.  
RAK GLAVE IN VRATU  
31. MAREC IN 1. APRIL 1995

VIII.  
Okrogli mizi  
DETEKCIJA RAKA DOJK  
DETEKCIJA GINEKOLOŠKEGA RAKA  
24. IN 25. NOVEMBER 1995

IX.  
DIAGNOSTIČNI ALGORITMI RAKA  
V AMBULANTI SPLOŠNE PRAKSE



12. IN 13. APRIL 1996  
X.  
MEDICINA IN ALTERNATIVA V ONKOLOGIJI  
25. IN 26. OKTOBER 1996

XI.  
RAK PREBAVIL  
LAJŠANJE KRONIČNE BOLEČINE  
18. IN 19. APRIL 1997

XII.  
RAK PROSTATE  
PARAPAREZA ONKOLOŠKEGA BOLNIKA  
21. IN 22. NOVEMBER 1997

## **SPONZORJI**

**XIII. onkološki vikend so gmotno podprli:**

**poleg pokroviteljev**

FONDACIJA "DOCENT DR. J. CHOLEWA"

Glaxo Wellcome Export Ltd  
Podružnica v Sloveniji

še

ASTA Medica

ELI LILLY (Suisse) S.A.

HOFFMANN-LA ROCHE LTD.

JANSSEN-CILAG

KEMOFARMACIJA d.d.

KRKA, d.d., Novo mesto

LEK, d.d.

MEDIS

NOVARTIS PHARMA SERVICES INC.

ONKOLOŠKI INŠTITUT LJUBLJANA

PFIZER INTERNATIONAL CORPORATION

PHARMACIA & UPJOHN

PLIVA LJUBLJANA, d.o.o.

SALUS LJUBLJANA

SANOLABOR LJUBLJANA

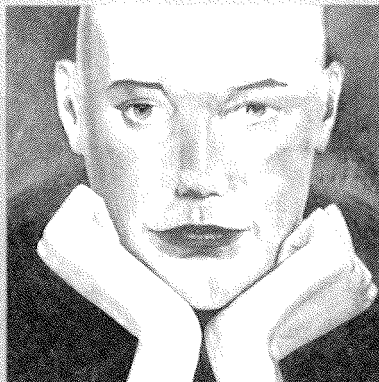
SCHERING AG

ZZZS Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije

ZVEZA SLOVENSКИH DRUŠTEV ZA BOJ PROTI RAKU

ZENECA International Ltd.

**SLABOST IN BRUHANJE STA NAJHUJŠA  
STRANSKA UČINKA KEMOTERAPIJE IN  
RADIOTERAPIJE**



**ZOFRAN**

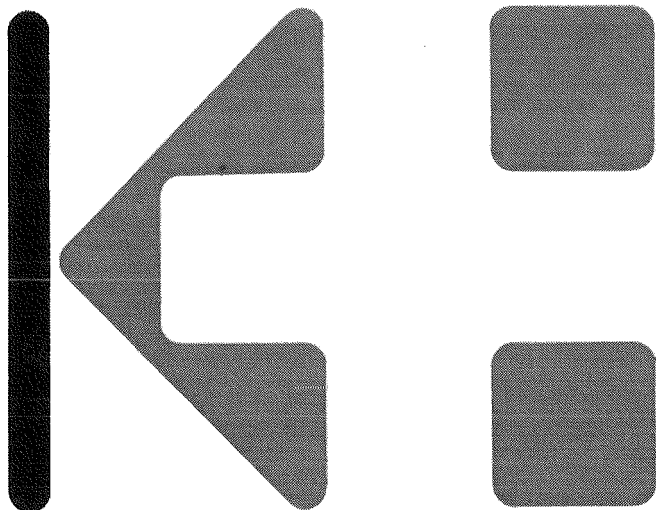
O N D A N S E T R O N

**Visokoselektivni antagonist 5-HT<sub>3</sub> receptorjev  
odgovornih za povzročitev bruhanja**

- Preprečuje stranske pojave, ki se jih bolniki najbolj bojijo
- Učinkovitejši je od metoklopramida
- Učinkovitejše preprečevanje bruhanja omogoča aplikacijo agresivnejše kemoterapije
- Dobro se prenaša

*GlaxoWellcome*

*Glaxo Wellcome Export Ltd., Podružnica Ljubljana, Cesta v Mestni log 55, 1001 Ljubljana*

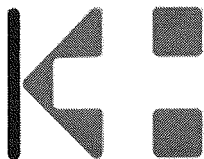


# KEMOFARMACIJA

Lekarne, bolnišnice, zdravstveni domovi  
in veterinarske ustanove večino svojih  
nakupov opravijo pri nas.

Uspeh našega poslovanja temelji na kakovostni ponudbi,  
ki pokriva vsa področja humane medicine in veterine, pa  
tudi na hitrem in natančnem odzivu na zahteve naših  
kupcev.

KEMOFARMACIJA – VAŠ ZANESLJIV DOBAVITELJ!



**KEMOFARMACIJA**

Veletrgovina za oskrbo zdravstva, d.d. / 1001 Ljubljana, Cesta na Brdo 100  
Telefon: 061 12-32-145 / Telex: 39705 KEMFAR SI / Telefax: 271-588, 271-362



13. ONKOLOŠKI VIKEND  
(Zbornik)

*Uredniki:*

Berta Jereb, J. Lindtner, B. Štabuc, J. Žgajnar, B. Zakotnik, J. Škrk, F. Marolt,  
M. Budihna

*Izdali:*

Kancerološko združenje Slovenskega zdravniškega društva,  
Onkološki inštitut Ljubljana in Zveza slovenskih društev za boj proti raku

*Finančno omogočil:*

Glaxo Wellcome Export Ltd  
Podružnica v Sloveniji

*Lektor:*

Jože Marovt

*Naklada:*

400 izvodov

*Računalniški prelom:*

Studio Špela

*Natisnil:*

Nejc d.o.o., Ljubljana, april 1998



**GlaxoWellcome**

**Moč,**

ki premaguje

bolečino

**dan in noč...**



PODALJŠANO SPROŠČANJE

**Kapanol**®

MORFINIJEV SULFAT