

# SOLIDNI TUMORJI PRI OTROCIH

*Veronika Velenšek-Prestor*

## UVOD

Solidni tumorji obsegajo približno 60 % vseh primerov malignih bolezni pri otroku. V starosti do 14 let so najpogostejši izmed njih tumorji osrednjega živčevja (25 %), sledita nevroblastom (9 %) in Wilmsov tumor (7 %). V starosti 15–19 let so najpogostejši med solidnimi tumorji germinativni tumorji (12 %), tumorji osrednjega živčevja (10 %) in sarkomi (9 %) (1). Nekatere podedovane motnje so povezane z večjo nevarnostjo njihovega nastanka. Klinična slika je odvisna od lokacije tumorja, njegove razširjenosti in za vrsto tumorja ni specifična. Izrazi se kot oteklina, ki povzroči okvaro sosednjih struktur. Žraven so lahko sistemski znaki, ki so posledica citokinskega odziva, specifičnih snovi, ki jih izločajo tumorske celice, in patološke presnove tumorskih celic. Za postavitev diagnoze in razširjenosti bolezni so potrebni natančna anamneza, klinični pregled, osnovne laboratorijske preiskave z določitvijo tumorskih markerjev, citološka in histološka potrditev procesa, slikovne preiskave, kot so rentgensko (RTG), ultrazvočno (UZ), magnetno-rezonančno (MR), računalniškotomografsko (CT) slikanje in scintigrafija kosti s tehnejem ter aspiracijska biopsija kostnega mozga z večjega števila mest. Prognoza je odvisna od vrste bolezni in njene razširjenosti, histološkega podtipa in odziva na zdravljenje. Rak pri otroku je sistemska bolezen od začetka in že majhen tumor spremljajo mikrometastaze, zato je zdravljenje v večini primerov multimodalno. Sestavljajo ga kemoterapija, operacija in obsevanje. Namen kemoterapije je uničiti mikroskopske metastaze, zmanjšati primarni tumor, omogočiti nepohabljaljoči kirurški poseg ter zmanjšati dozo obsevanja in s tem njegove neugodne posledice. Kemoterapija je pri zdravljenju otrok s tumorji zelo pomembna, ker tumorji večinoma hitro proliferirajo in so zato bolj dovzetni za njen učinek. Pri kemoterapiji običajno kombiniramo več citostatikov. Njihov učinek je odvisen od intenzivnosti zdravljenja in odmerkov posameznih zdravil. Pri razširjeni bolezni (stadija 3, 4) zdravljenje vključuje tudi avtologno presaditev kostnega mozga (nevroblastom) (1–3).

## WILMSOV TUMOR

Wilmsov tumor je najpogostejši ledvični maligni tumor pri otrocih. Obsega 7 % vseh primerov otroških malignih bolezni. Njegova letna incidenčna stopnja je približno 8 na milijon otrok. Pri 5 % vseh otrok z Wilmsovim tumorjem je le-ta bilateralen. Mnogo redkejši maligni ledvični tumorji pri otroku so

svetlocelični sarkom (*clear cell sarcoma*), rabdoidni tumor ledvice, karcinom ledvice, prirojeni mezoblastični nefrom.

Nekatere podedovane nepravilnosti, kot so sindrom Beckwith-Wiedemann, sindrom Denys Drash, anomalije genitouretralnega trakta, aniridia, hemihipertrofija, so povezane z večjo grožnjo zboljenja za Wilmsovim tumorjem (4).

Povprečna starost ob diagnozi je 3 leta, 90 % vseh otrok je ob diagnozi starih manj kot sedem let.

Klinično se pri večini otrok izrazi kot neboleča masa v trebuhu, ki je čvrsta in gladka na otip in jo pogosto odkrijejo starši po naključju. Običajno ne sega čez mediano črto. Otrok je neprizadet. Ostali znaki so lahko še bolečina v trebuhu, zvišana telesna temperatura, makroskopska hematurija, zvišan krvni tlak in redkeje – pri vraščanju tumorja v urotrakt – motnje mikcije. Metastazira lahko hematogeno, najpogosteje v pljuča in jetra, ter nehematogeno v bezgavke, veno renalis in veno kavo inferior.

Za postavitev diagnoze so potrebni klinični pregled, laboratorijske preiskave, UZ preiskava trebuha s tankoigelno aspiracijsko biopsjo in rentgensko ali CT-slikanje pljuč za ugotavljanje oddaljenih zasevkov.

Diferencialna diagnoza obsega maligne tumorje, kot so nevroblastom, limfom, rabdomiosarkom, germinativni tumor, in benigne ledvične procese, kot so mezoblastični nefrom, hamartom, pa tudi hidronefrozo, policistično bolezen ledvic, trombozo vene renalis, pilorično stenozo, splenomegalijo in drugo.

Prognoza in zdravljenje sta odvisna od razširjenosti bolezni in histološkega izvida.

Zdravljenje je kombinirano – kemoterapija, operacija (nfrektomija) in, če je treba, obsevanje. Tehnika nefrektomije je standardizirana in prilagojena priporočilom Mednarodnega združenja otroških onkologov (*Société Internationale d'Oncologie Pédiatrique*, SIOP). Ko je tumor bilateralen, naredimo nefrektomijo bolj prizadete ledvice, na drugi strani pa delno nefrektomijo v zdravo tkivo. Preživetje teh otrok je v splošnem dobro.

Po podatkih mednarodnih raziskav je preživetje pri lokalizirani bolezni 95-odstotno, pri razširjeni bolezni pa okrog 70-odstotno (4), kar je podobno kot v Sloveniji v letih 1990–2000 (5). Že vrsto let smo vključeni v mednarodno klinično študijo nefroblastoma SIOP.

## NEVROBLASTOM

Nevroblastom je malignen tumor simpatičnega živčnega sistema, ki ga sestavljajo prevertebralni in paravertebralni gangliji ob hrbtenici in križnici ter sredica nadledvične žleze.

Obsega 9 % vseh malignih tumorjev v otroštvu in je najpogostejši tumor pri dojenčkih in drugi najpogostejši solidni tumor v otroški dobi. Povprečna starost ob diagnozi je 2 leti. Polovica zbolelih je starih manj kot dve leti. Letna incidenčna stopnja je 10 novo zbolelih na milijon otrok (6).

Najpogosteje se pojavlja v trebuhu (70 %), v nadledvičnici ali simpatičnih ganglijih, redkeje v mediastinumu, vratu in medenici. Raste zelo hitro in zaseva limfogeno in hematogeno v kostni mozeg, kosti, jetra, orbito, podkožje in možgane. Nevroblastom je lahko tudi prirojen in metastazira v placentu.

Klinična slika je zelo raznolika. Pri otrocih, mlajših od enega leta, je tumor nagnjen k izginotju, spontano ali ob minimalnem zdravljenju, ali k dozoritvi v benigni ganglionevrom, tudi pri dojenčku z obsežno boleznijo (kostni mozeg, jetra, koža – stadij 4S). Pri večjih otrocih običajno poteka zelo agresivno in je na zdravlila odporen. Otrok je bolnega videza, ima zvišano telesno temperaturo, zaradi izločanja kateholaminov ima zvišan krvni tlak, je bled, se znoji, je razdražljiv, zaradi izločanja enterohormona ima lahko drisko, lahko ima periorbitalne ekhimoze. Nevroblastom, ki izrašča iz vratnih ganglijev, se izrazi kot Hornerjev sindrom, pri vraščanju v spinalni kanal lahko povzroča pareze, motnje v delovanju sfinktrov in drugo. Včasih ima otrok opsomiklonus (ataksija telesa, mioklonus, ples zrkla), ki ga verjetno povzroča avtoimunski proces, povezan s tumorjem, vendar hkrati pomeni tudi boljše prognozo (6).

Za postavitev diagnoze so potrebni klinični pregled in laboratorijske preiskave z določitvijo tumorskih markerjev v serumu in v urinu, kot so kateholamini in njihovi metaboliti, feritin, nevronska specifična enolaza (NSE), laktat-dehidrogenaza (LDH). S citološko punkcijo in morebitno kirurško biopsijo tumor potrdimo. Določajo se tudi tumorski markerji v tkivu, kot so indeks DNA, onkogen N-myc in delecija kromosoma 1p. Za natančno opredelitev lokalne bolezni in njene razširjenosti so potrebne še slikovne preiskave – UZ, RTG, CT/MR – scintigrafija z jodom 131-MIBG, scintigrafija skeleta s tehnejem in aspiracijska biopsija kostnega mozga z več mest.

Prognoza bolezni je odvisna od kliničnih lastnosti, kot so starost otroka in razširjenost bolezni, od histologije (klasifikacija po Shimadi) in od genetskih značilnosti, kot so amplifikacija N-MYC, delecija 1p in ploidnost DNA (6).

Zdravljenje otroka z razširjenim nevroblastomom obsega intenzivno kemoterapijo z avtologno presaditvijo kostnega mozga, operacijo, radioterapijo in vzdrževalno zdravljenje s 13-cis-retinoično kislino (diferenciacijska terapija za *minimal residual disease*, MRD) (6, 7).

Preživetje bolnikov z lokalizirano boleznijo (stadija 1 in 2) je v večini mednarodnih raziskav 75–95-odstotno, pri diseminirani bolezni pa 10–40-odstotno

(7). Preživetje otrok z nevroblastomom v Sloveniji je pri lokalizirani bolezni podobno kot drugod v svetu, pri diseminirani bolezni pa 10-odstotno (5).

## **SARKOMI MEHKIH TKIV**

Odstotni delež sarkomov mehkih tkiv znaša približno 7 % vseh malignih bolezni pri otrocih. Njihova letna incidenčna stopnja je 8 novo odkritih primerov na milijon otrok. Najpogostejši je rabdiosarkom, ki ga je približno dve tretjini primerov vseh mehko tkivnih tumorjev pri otrocih. Vznikne iz nezrele mezenhimske celice, usmerjene v skeletno mišično celico, lahko pa tudi v tkivih, kjer skeletnomišičnih celic običajno ni, npr. v sečnem mehuru. Mnogo redkejši so ekstraosalni Ewingov tumor, periferni primitivni nevroektodermalni tumor (pPNET), sinovialni sarkom, fibrosarkom, maligni fibrozni histiocitom, leiomiom, neurofibrosarkom, angiosarkom in drugi (8).

Letna incidenčna stopnja rabdiosarkoma je približno 5 novo odkritih bolnih otrok na milijon otrok. Pogosteje se pojavlja pri nekaterih prirojenih nepravilnostih, kot sta nevrofibromatoza tipa 1 in Li-Fraumenijev sindrom. Najpogosteje se pojavi v starosti 2–6 let in v adolescenci.

Razlikujemo štiri histološke podtipе: embrionalnega, ki je najpogostejši, botrioidnega, alveolarnega in pleomorfnega. Približno 20 % vseh ostane nediferenciranih. Kromosomski nepravilnosti t(2;13)(q35;q14) in redkeje t(1;13) sta povezani z alveolarnim podtipom rabdiosarkoma (8).

Rabdiosarkom lahko vznikne na številnih mestih telesa. Najpogosteje se pojavlja v področju glave in vratu (40 %), kjer je lahko v orbiti, parameningealno in na neparameningealnih lokacijah. Pogosto nastane tudi v urogenitalnem področju (nožnica, maternica, sečni mehur, prostata, paratestikularno) in na udih (20 %). Redkeje vznikne v prsni steni, znotraj prsne votline, retroperitonealno, v prebavilih in drugod.

Klinična slika je odvisna od lokacije. Tumor se izrazi kot oteklina, v orbiti povzroči ptozo, eksoftalmus, motnje bulbomotorike, pri intrakranialni invaziji glavobol, slabost, bruhanje, pareze možganskih živcev, v področju srednjega ušesa in obnosnih votlin kronična vnetja srednjega ušesa, krvavitev iz ušesa, disfagijo, težko dihanje skozi nos, epistakse. V področju urogenitalnega trakta se izrazi kot mikcijske motnje in hematurija, skrotalna oteklina, bolečina, izcedek iz nožnice. Približno ena polovica zbolelih otrok ima ob diagnozi razširjeno bolezen. Najpogostejše so metastaze v pljučih (40–50 %), kostnem mozgu (20–30 %) in kosti (10 %) (8).

Za natančno razmejitev bolezni in ugotovitev njene razširjenosti so potrebne slikovne preiskave (UZ, CT, MR), scintigrafija kosti s tehnejem, preiskava likvorja (pri parameningealni lokaciji) in aspiracijska biopsija kostnega mozga z več mest.

Pomembni prognostični dejavniki so razširjenost bolezni, mesto primarnega tumorja in histološki podtip. Zdravljenje je kombinirano: intenzivna kemoterapija, nato pa – glede na lokacijo tumorja in njegovo velikost – operacija in radioterapija. Namen kemoterapije je zmanjšati tumor in omogočiti nepohabljaljoči kirurški poseg, hkrati pa uničiti oddaljene subklinične mikroskopske metastaze (8, 9).

Pri lokalizirani bolezni je 5-letno preživetje po večini mednarodnih raziskav 85–90-odstotno, za stadij 3 70-odstotno, za stadij 4 pa 30-odstotno in manjše. Ni dokazano, da bi avtologna presaditev kostnega mozga izboljšala preživetje otrok z razširjenim rabdomiosarkomom. Preživetje otrok z rabdomiosarkomom v Sloveniji je podobno kot drugod v Evropi (5).

## SARKOMI KOSTI

Kostnih sarkomov pri otrocih je 10 % vseh malignih tumorjev. Najpogostejša primarna maligna tumorja kosti pri otrocih in mladostnikih sta – s kar 95-odstotnim deležem vseh kostnih tumorjev – osteogeni in Ewingov sarkom.

**Osteogeni sarkom** je najpogostejši primarni tumor kosti (80 % primerov malignih tumorjev kosti). Letna incidenčna stopnja je 1,8–2,8 novih primerov na milijon otrok. Najpogosteje se pojavlja v adolescenci. Znana je večja genetska predispozicija pri ljudeh s prirojenih retinoblastomom. Večja je tudi predispozicija pri nekaterih podedovanih nepravilnostih, kot sta sindroma Rothmund Thomson in Li-Fraumeni, in po zdravljenju z obsevanjem (10).

Najpogosteje vznikne v metafizah dolgih kosti udov, večinoma ob kolenskem sklepu in v zgornji metafizi stegenice ali nadlahtnice. Tumor zraste v medularnem kanalu, prerašča skorjo in vrašča v okolna mehka tkiva. Redko vrašča v sklep.

Prvi znak bolezni je bolečina v predelu prizadete kosti, pozneje se pojavi oteklina, gibljivost je običajno ohranjena. Patološki zlom nastane v manj kot 5 %. Redki so sistemski znaki. Zaseva zgodaj, predvsem s krvjo v pljuča. Ob diagnozi ima metastaze 10–20 % bolnikov, večina pljučne (10).

Za postavitev diagnoze so potrebni klinični pregled, laboratorijske preiskave (večja je vrednost alkalne fosfataze), za natančnejšo opredelitev razmejitev bolezni in določitev njene razširjenosti pa so potrebne slikovne preiskave, kot so rentgensko slikanje prizadete kosti (litične spremembe s kalcinacijami v mehkih tkivih), MR slikanje, arteriografija, rentgensko slikanje pljuč v dveh projekcijah in CT pljuč za ugotavljanje oddaljenih zasevkov.

Diagnozo potrdimo s citološko punkcijo procesa ali s kirurško biopsijo.

Zdravljenje je kombinirano. Pred obdobjem kemoterapije je bil osteosarkom ozdravljiv z amputacijo v 20 %, preostalih 80 % bolnikov je umrlo, največkrat zaradi pljučnih metastaz. Sedaj ga začnemo zdraviti z intenzivno kemoterapijo, ki ji sledita operacija in nato postoperativna kemoterapija. Namen preoperativne kemoterapije je zmanjšati tumor in omogočiti nepohabljaljočo operacijo ter uničiti oddaljene subklinične mikroskopske metastaze, ki spremljajo že majhen tumor. V tem času se priskrbi ustrezna proteza. Pri 80 % bolnikov je mogoče napraviti nemutilantno operacijo (implantacija endoproteze). Pri zdravljenju bolnika s tumorjem v aksialnem skeletu operacija ni možna, zdravljenje je kombinacija kemoterapije in radioterapije. Pomemben prognostičen dejavnik je odziv tumorja na kemoterapijo, ki se ocenjuje ob operaciji.

Preživetje je pri lokalizirani bolezni 75–80-odstotno, pri bolnikih z metastazami pa 40–50-odstotno. Najpomembnejša za ozdravitev je možnost kirurške resekcije vseh metastaz (10). Rezultati preživetja v Sloveniji so podobni rezultatom mednarodnih raziskav (5).

**Ewingov sarkom** je drugi najpogostejši maligni tumor kosti (15 % kostnih malignih tumorjev pri otrocih). Njegova letna incidenčna stopnja je 1,9 novih primerov na milijon otrok. Najpogostejša starost ob diagnozi je 10–15 let, redek je pri mlajših od 5 let. Kromosomska nepravilnost, ki jo opažajo pri otrocih z Ewingovim sarkomom, je translokacija  $t(11;22)(q24;q12)$  (10).

Za razliko od osteogenega sarkoma se pogosteje pojavlja v aksialnem skeletu, najpogosteje v medenici in tudi v diafizah dolgih kost. Vznikne v medularnem kanalu in se razrašča skozi korteks in periost v mehka tkiva. Prizadene tudi ploščate kosti, kot so rebra, lopatica, ključnica, prsnica.

V klinični sliki sta prvi bolečina, ki se stopnjuje v prizadetem področju, in nato oteklina, zvišana je lahko telesna temperatura z osnovnimi laboratorijskimi kazalci vnetja, možni so tudi nevrološki simptomi. Bolezen je v osnovi sistemska in zaseva zelo hitro, najpogosteje v pljuča, kosti in kostni mozeg, drugam redkeje. Ob diagnozi ima metastaze 15–35 % otrok, 50 % v pljučih, 40 % v kosteh in kostnem mozgu. Pri 5 % zbolelih otrok nastanejo patološki zlomi.

Za postavitev diagnoze, oceno lokalizacije in razširjenosti bolezni so potrebni klinični pregled in slikanja – na rentgenski sliki je prizadeto mesto videti kot čebula (lamelarno naslojeni periostalni sloji) – CT, MR, tudi scintigrafija skeleta s tehnejem in aspiracijska biopsija kostnega mozga z več mest ter, glede na lokacijo tumorja, lumbalna punkcija (10).

Diferencialna diagnoza vključuje osteomielitis, osteogeni sarkom, rabdomiosarkom, nevroblastom, pPNET.

Pred uvedbo kemoterapije je bil tumor smrten v 90 %, zdaj pa je zdravljenje kombinirano: začnemo intenzivno kemoterapijo, nato (glede na lokacijo in velikost tumorja) sledita operacija in radioterapija.

Petletno preživetje je 60–70-odstotno, različno glede na lokacijo, možnost lokalnega zdravljenja in glede na razširjenost bolezni. Najugodnejšo prognozo imajo v rezultatih mednarodnih raziskav otroci s tumorji, ki so locirani v distalni polovici udov (do 70 %), slabšo prognozo pa otroci s tumorji v medenici (40–60 %) in otroci z razširjeno boleznijo (manj kot 40 %) (11). Pri lokalizirani bolezni je preživetje bolnikov v Sloveniji podobno kot drugod v svetu, zaradi majhnega števila bolnikov s klinično dokazano metastatsko boleznijo ob diagnozi pa preživetja za stadij 4 nismo izračunali (5).

## LITERATURA

1. Gurney JG, Bondy ML. Epidemiology of childhood cancer. In: Pizzo PA, Poplack DG, editors. Principles and practise of pediatric oncology. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2006; 1–13.
2. Riccardi R, Lasorella A, Mastrangelo R. Principles of cancer chemotherapy in children. In: Voute PA, Kalifa C, Barrett A, editors. Cancer in children. Oxford: Oxford University Press, 1999; 44–59.
3. Gaze M. Radiotherapy. In: Voute PA, Kalifa C, Barrett A, editors. Cancer in children. Oxford 1999; 60–70.
4. Dome JS, Perlman EJ, Richey ML, Coppes MJ, Kalapurakal J, Grundy PE. Renal tumors. In: Pizzo PA, Poplack DG, editors. Principles and practise of pediatric oncology. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2006; 905–32.
5. Velenšek Prestor V, Jazbec J. Preživetje otrok in mladostnikov s solidnimi tumorji v Sloveniji v obdobju 1990–2000. Slov Pediatr 2002; 9: 94–9.
6. Broudeur GM, Maris JM. Neuroblastoma. In: Pizzo PA, Poplack DG, editors. Principles and practise of pediatric oncology. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2006; 933–70.
7. Cheung NKV, Heller G. Chemotherapy dose intensity correlates strongly with response, median survival and median progression-free survival in metastatic neuroblastoma. J Clin Oncol 1991; 9: 1050–8.
8. Carli M, Guglielmi M, Sotti G, Cecchetto G, Ninfo V. Soft tissue sarcomas. In: Pinkerton CR, Plowman PN, editors. Paediatric oncology. London: Chapman and Hall, 1997; 380–416.
9. Koscielniak E, Juergens H, Winkler K. Treatment of soft tissue sarcoma in childhood and adolescence. Cancer 1999; 10: 2557–67.
10. Juergens H, Winkler K, Goebel U. Bone tumours. In: Pinkerton CR, Plowman PN, editors. Paediatric oncology. London: Chapman and Hall, 1997; 417–42.
11. Sandoval C, Meyer WH, Parham DM. Outcome in 43 children presenting with metastatic Ewing sarcoma: The St. Jude children research hospital experience, 1962 to 1992. Med Pediatr Oncol 1996; 26: 180–5.