

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	
Antimetaboliki						
metotreksat		-+	-+		+	dermatitis, hepatitis, pnevmonitis, nevro in nefrotoksičnost, osteoporoza
arabinozid C		+	+		+	hepatitis, nevrotoksičnost, konjunktivitis, dermatitis
6-tiogvanin		-+	+		+	hepatotoksičnost
6-merkaptopurin		-+	+		-+	hepatotoksičnost, bolečine v trebuhu
Alkilirajoči citostatiki						
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
Rastlinski alkaloidi						
vinkristin	+		-+	-+		nevrotoksičnost, motnje prometa vode, obstipacija, bolečine v čeljustih
vinblastin	+	-+	+	-+	+	nevrotoksičnost
etopozid in tenipozid	+	+	+	+	+	nevrotoksičnost, anafilaktične reakcije

	LT	S/B	KM	A	M	
Antibiotiki						
daunomicin,	+	+	+	+	+	kardiotoksičnost doksorubicin in epidoksorubicin
aktinomicin D	+	+	+	+	+	hepatotoksičnost, hiperpigmentiranost, dermatitis
bleomicin		-+		-+	+	dermatitis, hiperpigmentiranost, alergične reakcije, pulmotoksičnost
Drugi citostatiki						
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.