

## 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 naštetе 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 redkejšة 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.