

# SLOVENIJA PROTI RAKU

DESETLETNI ZDRAVSTVENO VZGOJNI PROGRAM  
ZA ZMANJŠANJE OBOLEVNOSTI IN UMRLJIVOSTI ZA RAKOM



XIV. SEMINAR  
"IN MEMORIAM DR. DUŠANA REJE"

## RAK PRI OTROCIH IN MLADOSTNIKI

Generalni sponsor

SMART<sup>®</sup>  
COM  
d.o.o.



ZVEZA  
SLOVENSКИH  
DRUŠTEV  
ZA BOJ  
PROTI RAKU

ONKOLOŠKI  
INŠTITUT  
LJUBLJANA



INŠTITUT ZA  
VAROVANJE  
ZDRAVJA RS



# OKTOBER -

## MESEC BOJA PROTI RAKU DOJK



**Pokažite svojo  
podporo v boju proti  
raku dojk  
in si s ponosom  
pripnite roza  
pentljo.**

Roza pentlja je že 20 let simbol solidarnosti in boja proti raku dojk. Predstavlja simbol podpore v boju proti raku dojk in je znamenje vseh, ki se jih je ta bolezen kakorkoli dotaknila.

Mesec oktober predstavlja vrhunec aktivnosti, glede informiranja javnosti o tej bolezni, pomenu preventive, možnosti odkrivanja in zdravljenja raka dojk.

Farmaceutska družba Roche d.o.o. ([www.roche.si](http://www.roche.si)) podpira aktivnosti za ozaveščanje bolnic z rakom dojk. Z namenom posredovanja osnovnih podatkov o vlogi HER2 gena in receptorja pri raku dojk je zasnovala spletno stran

# SLOVENIJA PROTI RAKU

DESETLETNI ZDRAVSTVENO VZGOJNI PROGRAM  
ZA ZMANJŠANJE ZBOLEVNOSTI IN UMRLJIVOSTI ZA RAKOM



## XIV. SEMINAR “IN MEMORIAM DR. DUŠANA REJE”

# RAK PRI OTROCIH IN MLADOSTNIKI

V organizaciji:  
Zveze slovenskih društev za boj proti raku  
Onkološkega inštituta  
Inštituta za varovanje zdravja  
Rdečega križa Slovenije

---

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

616-006-053.2(063)

SEMINAR "In memoriam dr. Dušana Reje" (14; 2006 : Ljubljana)  
Rak pri otrocih in mladostnikih / XIV. Seminar "In memoriam dr.  
Dušana Reje" ; v organizaciji Zveze slovenskih društev za boj proti  
raku ... [et al.] ; [uredniški odbor Borut Štabuc ... et al.] - Ljubljana :  
Zveza slovenskih društev za boj proti raku, 2006

ISBN 10 961-6377-18-3

ISBN-13 978-961-6377-18-8

1. Gl. stv. nasl. 2. Štabuc, Borut 3. Zveza slovenskih društev za boj  
proti raku

229117440

Knjižico je pripravila in založila Zveza slovenskih društev za boj proti raku

Izdajo knjižice in izvedbo seminarja so omogočili:  
FIHO, Ministrstvo za zdravje RS, ZZZS in sponzorji (gl. str. 110)

Knjižica je brezplačna. Namenjena je zdravnikom in drugim zdravstvenim delavcem,  
profesorjem, predavateljem zdravstvene vzgoje in vsem drugim, ki delajo na področju  
zdravstvene vzgoje

Odgovorni urednik: prof. dr. Borut Štabuc, dr. med.  
Uredniški odbor: prof. dr. Borut Štabuc, dr. med.  
prof. dr. Maja Primic-Žakelj, dr. med.  
Mira Klemenčič  
Amalija Zdešar

Recenzentka: prof. dr. Berta Jereb, dr. med.

Lektoriranje in  
tehnično urejanje: Tone Žakelj

Tisk: Tiskarna Atlantik d. o. o., Ljubljana  
na papirju Papirnice Vevče

Naklada: 3.500 izvodov

Ljubljana, oktober 2006

---

## PREGOVOR

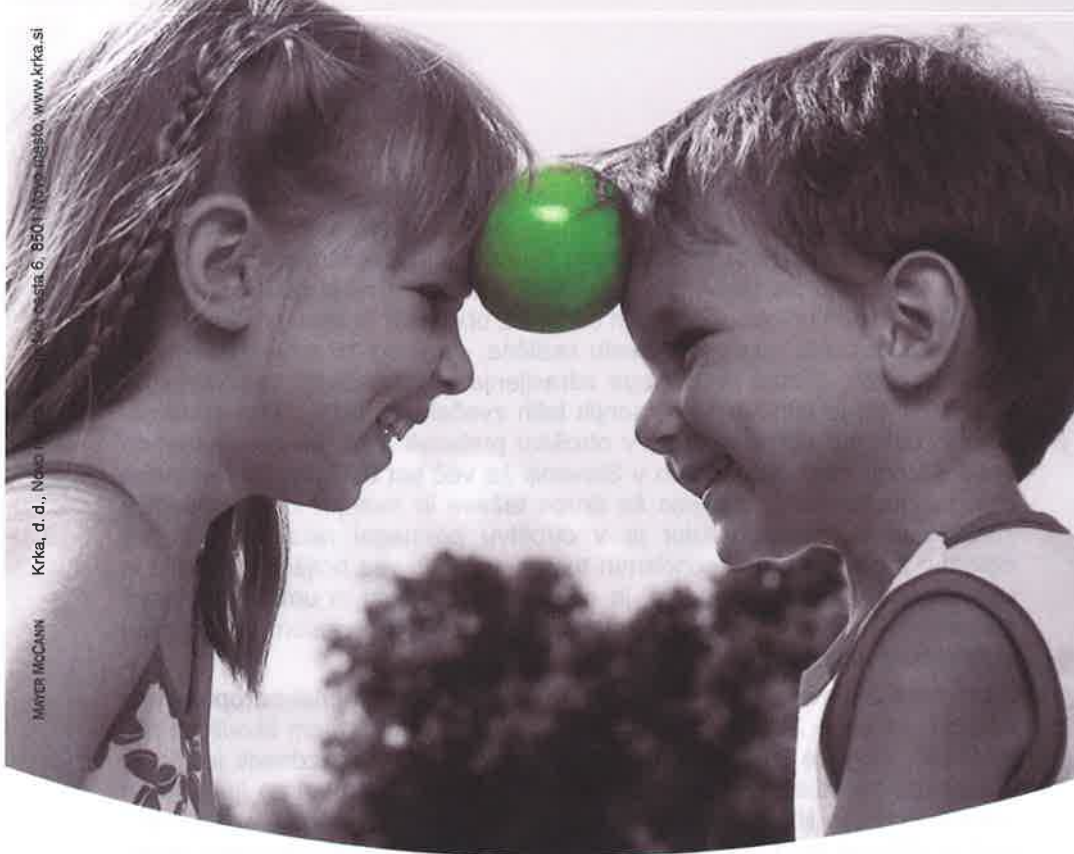
Bolnikov z rakom je v Sloveniji in v svetu iz leta v leto več, saj se večata tako incidenca kot preživetje. Slovenija sodi v dežele s srednje velikima zbolevnostjo in umrljivostjo za rakom. Po podatkih Registra raka za Slovenijo je leta 2003 za rakom zbolelo 9997 ljudi, med njimi 5026 moških in 4971 žensk. Rak pri otrocih, mlajših od 15 let, obsega 1 % vseh primerov raka. Incidenca otroških rakov je v svetu različna, od 8 do 15 novo zbolelih na 100.000 otrok. Zaradi uspešnega zdravljenja se je petletno preživetje od leta 1973, ko je bilo 51 %, v zadnjih letih zvečalo na 80 %. Število odrasčajočih oziroma odraslih, ki so v otroštvu preboleli raka, se zato nenehno večja. Ocenjujemo, da je takih v Sloveniji že več kot 800. Pri njih se lahko poleg emocionalnih pojavljajo še druge težave in motnje, ki so posledica zdravljenja ali bolezni. Kdor je v otroštvu premagal raka, je tudi bolj ogrožen z nastankom sekundarnih tumorjev. Kljub vse boljši diagnostiki in vse uspešnejšemu zdravljenju, je mogoče zbolevnost in umrljivost zaradi sekundarnih rakov pomembno zmanjšati le s preprečevanjem in zgodnjim odkrivanjem bolezni.

Slovenska društva za boj proti raku že več kot 30 let nenehno opozarjajo javnost, da se je z zdravim načinom življenja in opuščanjem škodljivih navad raku mogoče izogniti in da ga je mogoče uspešno zdraviti le, če je dovolj zgodaj odkrit. Ti opozorili sta še posebej pomembni za ljudi, ki so preboleli raka in jih bolj ogrožajo sekundarni tumorji. Zato je Zveza slovenskih društev za boj proti raku skupaj s strokovnjaki, ki se posvečajo zdravljenju raka pri otrocih, pripravila 14. seminar, namenjen prav tej temi.

Prepričani smo, da so stiki med kolegi različnih strok najplodnejši način učenja v korist bolnika. Zato smo v zborniku prikazali bistvena poglavja iz otroške onkologije, to je zgodnje odkrivanje in zdravljenje najpogostejših rakov pri otrocih, preprečevanje in odkrivanje sekundarnih rakov ter poznih okvar zdravljenja na posameznih organskih sistemih.

Štirinajsti seminar »In memoriam dr. Dušana Reje« je namenjen vsem, ki opravljajo zdravstveno vzgojno delo v okviru Društev za boj proti raku, območnih združenj Rdečega križa, regionalnih zavodov za zdravstveno varstvo, zdravnikom, predvsem pa učiteljem in predavateljem zdravstvene vzgoje v šolah. Prepričani smo, da jim bo tudi knjižica, ki spremlja letošnji seminar, pomoč pri njihovem delu.

Zveza slovenskih društev za boj proti raku se zahvaljuje vsem predavateljem, ki so sodelovali pri pripravi in izvedbi 14. Rejevega seminarja, katerega prvenstveni cilj je skrb za ljudi, ki so uspešno preboleli raka v otroštvu, ter vsem, ki se ga boste udeležili z željo po pridobitvi novega znanja.



## Skrb za vaše zdravje je del nas.

*Poslanstvo našega farmacevtskega podjetja je narediti dragocene trenutke še lepše in bogatejše.*

*Naše poti so zato tlakovane z znanjem, visoko tehnologijo in izdelki, ki izpolnjujejo želje po zdravem življenju.*

*Naša prihodnost je med vodilnimi farmacevtskimi generičnimi podjetji.*



*Živeti zdravo življenje.*

# KAZALO

## **PREDGOVOR**

*Borut Štabuc* ..... 3

## **UVOD**

*Berta Jereb* ..... 7

## **KAJ SO NAS NAUČILI BOLNI OTROCI?**

*Jožica Anžič* ..... 9

## **LEVKEMIJE OTROŠKE DOBE**

*Janez Jazbec* ..... 15

## **LIMFOMI PRI OTROCIH IN MLADOSTNIKI**

*Majda Benedik-Dolničar* ..... 22

## **TUMORJI OSREDNJEGA ŽIVČEVJA**

*Lidija Kitanovski* ..... 27

## **SOLIDNI TUMORJI PRI OTROCIH**

*Veronika Velenšek-Prestor* ..... 44

## **RAK REPRODUKTIVNIH ORGANOV**

*Vladan Rajić* ..... 51

## **OTROK Z RAKOM IN DRUŽINA**

*Martina Bürger-Lazar* ..... 57

## **PREŽIVELA SEM RAKA**

*Katja Petruša* ..... 64

## **SEKUNDARNE NEOPLAZME PO ZDRAVLJENJU RAKA V OTROŠTVU**

*Janez Jazbec* ..... 69

## **POZNE OKVARE ŽLEZ Z NOTRANJIM IZLOČANJEM**

*Loma Zadavec-Zaletel* ..... 76

## **OKVARA SRCA PO ZDRAVLJENJU RAKA V OTROŠTVU**

*Veronika Velenšek-Prestor* ..... 86

---

<b>POZNE OKVARE LEDVIC PO ZDRAVLJENJU RAKA V OTROŠTVU</b> <i>Radoslav Kveder</i> .....	92
<b>POZNE NEVROLOŠKE POSLEDICE PRI OTROCIH, KI SO BILI ZDRAVLJENI ZARADI MOŽGANSKEGA TUMORJA</b> <i>Marta Macedoni-Lukšič</i> .....	105
<b>ALI IZKUŠNJA BOLEZNI IN ZDRAVLJENJA RAKA V OTROŠKI DOBI PUŠČA POSLEDICE NA PSIHIČNEM PODROČJU V ODRASLOSTI?</b> <i>Roman Korenjak</i> .....	108
<b>SEZNAM AVTORJEV</b> .....	109

---



## UVOD

V otroški onkologiji smo v zadnjih desetletjih prehodili zelo uspešno pot. Dobro še vem, kako je bilo takrat, ko se je le na redke čase pozdravil kakšen otrok, ki je imel raka. Mnogo je bilo takih, ki sploh niso bili deležni zdravljenja; pričakovan je bil neuspeh in otroku in staršem naj bi bilo trpljenje skrajšano.

Redki so bili pred 50 leti tisti kirurgi, ki so se lotili operirat otroka z rakom, preživeli so bili namreč redke izjeme. Ko se je operaciji pridružilo še obsevanje, so se uspehi zdravljenja izboljšali, krivulja preživetja je narasla do 25 %; šele z uvedbo kemoterapije pred dobrimi 30 leti pa je nastal pravi preobrat. Danes se od 50 otrok, ki v Sloveniji vsako leto zbolijo za rakom, pozdravi tri četrtine; marsikateri za to plača visoko ceno. Pravimo, da »ozdravljenje samo ni dovolj«. A ta trditev še ni povsem prišla v zavest vsem zdravnikom, ki bi se radi zadovoljili že ozdravitvijo malega bolnika.

Iz številnih izkušenj smo se naučili, da ima ozdraveli lahko tudi hude posledice bolezni in zdravljenja. Skozi zadnja desetletja smo v otroški onkologiji iskali poti izboljšanja s premišljeno uporabo treh glavnih metod zdravljenja: kirurgije, obsevanja in kemoterapije. Pomembna za ozdravljenje otroka je odločitev, kako vse te metode uporabiti, ugotoviti, kdaj je najugodnejši čas za eno ali drugo in koliko je ene ali druge najbolj uporabiti. Poskušali smo zdraviti čim bolj blago, kar pa ni vedno lahko. Lažje je dodajati, težko je zmanjševati ali celo odvzemati bodisi obsevanje, kemoterapijo ali pa doslej običajno radikalno kirurgijo raka zamenjati s konservativnejšim posegom. Življenje otroka pač ne sme biti ogroženo zaradi blažjega zdravljenja.

Uspelo nam je na mnogih področjih. Pri marsikaterem otroku s kostnim sarkomom lahko danes zaradi uspešne neoadjuvantne kemoterapije opustimo pohabljačo operacijo, kot je amputacija uda. Kirurško odstranitev obolele kosti lahko nadomesti endoproteza, če le tumor ni bil že prevelik. Nadaljnji primer napredka je zdravljenje otrok z Wilmsovimi tumorjem: pred 20 leti smo obsevali 80 % otrok s tem tumorjem, danes pa jih je treba le še 20 %, in vendar se jih do 90 % pozdravi. In naprej: za ozdravljenje otrok z levkemijo je bilo pred 20 leti še nujno obsevanje glave, danes je potrebno le še izjemoma, in vendar se jih pozdravi do 75 %. Obsevanje je nadomestila učinkovita kemoterapija. Za vse odločitve o novih načinih uporabe že znanih metod pa je bilo potrebno mnogo analiz, skrbnega tehtanja rezultatov in predvsem pri vsakem posameznem otroku sodelovanje vseh strokovnjakov, ki se posvečajo zdravljenju otrok z rakom.

Zaradi uspešnega zdravljenja raka pri otrocih se v Sloveniji število odraščajočih oziroma odraslih, ki so v otroštvu preboleli raka in preživeli zdravljenje, letno zveča za okoli 30 (starejših od 18 let je že več kot 800). Ti imajo lahko kot posledico zdravljenja ali bolezni razne zdravstvene motnje. Bivši bolniki z možganskim tumorjem imajo lahko nevrološke posledice,

bivši bolniki s kostnimi in mehko tkivnimi sarkomi imajo lahko somatske posledice zaradi kirurških posegov. Med dokaj pogoste posledice zdravljenja, predvsem obsevanja in kemoterapije, sodijo okvare žlez z notranjim izločanjem in z njimi povezane motnje v razvoju organizma ter plodnosti. Neredke so okvare na srcu pa tudi na ledvicah. Najpogostejše posledice zdravljenja rakave bolezni v otroškem obdobju pa so emocionalne težave. Našli smo jih pri okoli 70 % preiskanih nekdanjih bolnikih. Vsakršno okvaro ali težavo je treba prepoznati in zdraviti, saj se nekatere da uspešno odpraviti, na primer hipotireozo po obsevanju vratu, ali pa jih ublažiti, na primer čustvene posledice s skupinsko rehabilitacijo. Ena najresnejših poznih posledic so sekundarni tumorji, ki so pogostejši pri tistih nekdanjih bolnikih, ki so bili obsevani, vendar je večino teh tumorjev spet mogoče uspešno pozdraviti. Eden najpogostejših takih tumorjev je karcinom ščitnice po obsevanju vratu.

Upamo, da nam bo čim boljše poznavanje vseh posledic in njihovih vzrokov pomagalo, da se jim bomo znali čim bolj izogniti. Pri tem bo veliko pomagalo tudi zgodnje odkrivanje raka pri otroku, saj je le pri zgodnjih oblikah bolezni možno blago zdravljenje, ki zmanjša grožnjo poznih okvar, ne da bi ogrozilo otrokovo življenje. Pri napredovali bolezni smo še vedno dolžni uporabiti vsa sredstva, ki zagotavljajo otrokovo ozdravitev, ki je naš prvi cilj. Zgodnja diagnoza zveča verjetnost ozdravljenja in zmanjša nevarnost poznih posledic zdravljenja; je torej prvi pomemben člen pri zdravljenju otroka z rakom, saj je način zdravljenja v veliki meri odvisen od tega, kako napredovala je bolezen.

Posledice zdravljenja raka pri otrocih nam narekujejo, da je treba vse, ki so se v otroštvu zdravili zaradi rakave bolezni, zdravstveno spremljati do smrti in jim ves čas nuditi pomoč in podporo. S časom opazovanja se namreč verjetnost telesnih posledic zdravljenja veča.

Razvoj medicine je tej generaciji onkologov dal velik privilegij – veliko uspešnih sredstev za ugotavljanje in zdravljenje raka pri otrocih – vendar hkrati tudi dolžnost, da čim bolj spoznavajo, kaj slabega lahko spremlja uspešno ozdravljenje. Le s spoznavanjem vzrokov neželenih posledic zdravljenja raka v otroštvu jih bo v prihodnje mogoče čim prej ugotoviti, čim bolj ublažiti ali pa jih celo povsem preprečiti.

Rezultati naših dosedanjih raziskav so pomemben korak naprej na tem področju. Želimo si, da bi se čim več mladih zdravnikov posvetilo raziskovanju poznih posledic zdravljenja pri otrocih in mladih, ki zbolijo zaradi raka. Po uspehih našega zdravljenja spoznavamo novo stran rakave bolezni. Temu izzivu se ne moremo izogniti: čim prej se mu bomo posvetili, tem uspešnejši bomo.

# KAJ SO NAS NAUČILI BOLNI OTROCI?

*Jožica Anžič*

## UVOD

Rak pri otroku je redka bolezen. Po podatkih iz raznih predelov sveta je med na novo odkritimi bolniki z rakom vsako leto manj kot 1 % mlajših od 15 let (1). Poročila Registra raka za Slovenijo potrjujejo, da je otroški rak enako redka bolezen tudi pri nas (2, 3).

Vrste raka, za katerimi zbolijo otroci, se po pogostosti pojavljanja in biološkem obnašanju razlikujejo od raka odraslih ljudi. Najpogostejša vrsta raka pri otrocih so akutne levkemije, in ne solidni tumorji (1), med katerimi je več (embrionalnih) sarkomov, manj pa karcinomov. Tako laikom kot poklicnim zdravstvenim delavcem tradicionalni izraz sarkom pomeni rakavo bulo, ki na mestu nastanka hitro raste in se tudi hitro širi s krvjo v oddaljene predele telesa. Pridevnik embrionalni pa pomeni, da so pod mikroskopom ti tumorji podobni tkivom, ki jih najdemo le pri zarodku in morda vzniknejo iz še po rojstvu navzočih preostankov embrionalnih tkiv (4).

Rak nima samo zase značilnih opozorilnih simptomov in znakov. Sistemski simptomi (npr. vročina, hujšanje, potenje, utrudljivost itd.) so lahko posledica različnih bolezenskih dogajanj, in ne samo raka. Bule, opazne na površini telesa, in bule v globini (ki delajo težave zaradi pritiska in uničevanja sosednjih tkiv), niso nujno rakave, so lahko tudi prirojene nepravilnosti, vnetne bule in nerakavi tumorji.

## RAZVOJ OTROŠKE ONKOLOGIJE

Odkritje prvih učinkovitih citostatikov na prelomu prejšnjega stoletja je omogočilo hiter razvoj otroške onkologije kot posebne klinične stroke. Za ozdravitev sistemskih bolezni, kot so levkemije in druge limforetikularne neoplazije, so potrebna zdravila, ki uničujejo raka po vsem telesu. Tudi večina otroških solidnih tumorjev je od vsega začetka sistemska bolezen, ker zgodaj zasevajo, čeprav ob odkritju prvotne bule s preiskavami še ne prepoznamo oddaljenih zasevkov. Zdravila, ki zavirajo rast bule in jo zmanjšajo, olajšajo tudi lokalno zdravljenje z operacijo in/ali obsevanjem. Med prvimi izkazano uspešnimi citostatiki so bila zdravila proti akutni limfatični levkemiji. Tako se je večina prvih bolnišničnih centrov za zdravljenje otroškega raka razvila iz enot, kjer so skrbeli za bolnike s krvnimi boleznimi. Tudi danes se otroci z rakom običajno zdravijo v pediatričnih bolnišnicah, saj med zdravljenjem potrebujejo sebi prilagojene bivalne prostore, tehnološko opremo, predvsem pa za potrebe razvojnega obdobja usposob-

ljene zdravstvene delavce in sodelavce. Nekatere zelo velike onkološke bolnišnice imajo svoje pediatrične oddelke.

Že v začetku razvoja otroške onkologije so se oblikovali timi zdravstvenih delavcev, v katerih so znanje in veščine združili različni strokovnjaki. Izkušnje posamičnih centrov kmalu niso več zadoščale za dovolj hitro in kakovostno napredovanje kliničnega znanja. Centri so se začeli povezovati v velike organizacije za raziskovanje otroškega raka, kot sta npr. (najprej predvsem evropska) SIOP (Société International d'Oncologie Pédiatrique) ali ameriška CCSG (Children's Cancer Study Group).

V šestdesetih letih preteklega stoletja je na Pediatrični kliniki v Ljubljani nastal center otroške onkologije za Slovenijo (današnji naziv: Služba za onkologijo in hematologijo Pediatrične klinike) (5). Dogovori o delitvi dela v pediatrični zdravstveni mreži določajo, da zdravnik takoj napoti v center na nadaljnje preiskave in morebitno potrebno zdravljenje vsakega otroka, za katerega posumi, da ima raka.

Stalni člani tima otroške onkologije so tudi radioterapevti Onkološkega inštituta, stalni sodelavci pa še številni drugi strokovnjaki, zaposleni na Onkološkem inštitutu. Za otroke z rakom se večina morfoloških preiskav (citoloških in patohistoloških) opravi v tej ustanovi.

Slovenski center za otroško onkologijo že več kot 30 let sodeluje v mednarodnih kliničnih študijah otroškega raka pod okriljem SIOP.

## **OTROŠKI RAK JE OZDRAVLJIV S POMOČJO SODOBNE MEDICINE**

Z nekaj izjemami med dojenčki z nevroblastomom, spontanih ozdravitev od otroškega raka ni. Tudi dobro kirurško in/ali obsevalno zdravljenje je bilo zelo redko uspešno pri solidnih vrstah otroškega raka (6) in pred šestdesetimi leti, pred obdobjem kemoterapije, so vsi otroci z akutno levkemijo zaradi nje tudi umrli.

Danes dosežemo ozdravitev od raka pri večini otrok, če so le deležni sodobnega zdravljenja. Sodobno zdravljenje včasih poleg klasičnih načinov (operacija, obsevanje, kemoterapija) obsega tudi zdravljenje z biološkimi metodami, med katere štejemo tudi presaditev matičnih krvotvornih celic, kadar računamo na protitumorski učinek presadka.

## **KAKOVOST ZDRAVLJENJA JE POMEMBEN PROGNOŠTIČNI DEJAVNIK**

### **Odločilni dejavniki za uspeh zdravljenja**

- vrsta bolezni,
- njena razširjenost ob prepoznavi,

- telesne in druge lastnosti bolnika in
- kakovost zdravljenja, ki ga je deležen bolnik.

Kakovostno zdravljenje je načrtovano tako, da upošteva prve tri dejavnike in oceni tudi pričakovani zdravilni učinek posameznih načinov in sredstev zdravljenja na obravnavano vrsto tumorja. Med potekom zdravljenja spremlja njegove dobre in slabe učinke. Zaradi opažanj pri bolnikih se včasih prvotni način zdravljenja spremeni.

V petdesetih letih prejšnjega stoletja je medicina pod mikroskopom že znala prepoznati večino vrst otroškega raka. S tedanjo opremo so ocenili tudi razširjenost bolezni. Vedeli so, pri katerih boleznih lahko od operacije in/ali obsevanja pričakujejo vsaj začasno pomoč. V začetku je bilo na voljo le malo citostatikov. Kmalu so ugotovili, da nekateri na določene bolezni ne delujejo. V drugih primernih pa se je izkazalo, da uporaba citostatikov (skupaj z operacijo in/ali obsevanjem) pomaga, da ozdravi večina bolnikov, prej pa so preživel le redki (npr. z nefroblastomom). Z iskanjem razlogov, zakaj nekateri načini zdravljenja pomagajo samo nekaterim bolnikom, drugim z enako boleznijo in podobno razširjenostjo pa ne, so pridobili dragocene izkušnje. Ugotovili so, da se bule različno odzivajo glede na starost bolnega otroka, glede na svoje prvotno mesto in glede na druge lastnosti bule, ki se dajo prepoznati pod mikroskopom ali z drugimi preiskavami. Spoznali so, da otroci z nekaterimi biološkimi posebnostmi pogosteje zbolejajo z rakom in da pri njih včasih bolezen tudi agresivneje poteka. Z rakom, na primer, pogosteje zbolijo otroci s čezmerno rastjo vsega telesa ali posamičnih delov telesa, otroci s podedovanimi motnjami naravne obrambe in z nekaterimi kromosomopatijami.

Zaradi kliničnih potreb so razvili in začeli uporabljati nove preiskovalne metode, nastale so tudi povsem nove stroke, kot je citologija. Prav za otroško onkologijo je citologija posebej dragocena. Omogoča hitro in praviloma zanesljivo prepoznavo vrste tumorja. Otroka ni treba obremeniti z operacijo, ki zanj morda sploh ne bi bila primeren začetni način zdravljenja.

Število poznanih učinkovitih citostatikov je hitro naraščalo. Kmalu so začeli preučevati tudi učinek hkratne uporabe več zdravil. Ugotovili so, da je za izid bolezni pomembna tudi časovna kombinacija različnih metod. Mnogokrat so uspehi zdravljenja boljši, če tumor zmanjšamo pred operacijo z zdravili ali obsevanjem.

K razvoju otroške onkologije sta seveda pripomogla tudi splošen razvoj znanja in tehnološki napredek. Predvsem pa sodobno klinično znanje izvira iz izkušenj v posamičnih centrih ter iz skupnih raziskovalnih naporov velikih pediatrično onkoloških organizacij.

## Zgodnja prepoznavna bolezn

Življenjske zgodbe otrok z rakom so nas tudi poučile, da pri prepoznavi in zdravljenju raka ne sme biti nepotrebnih zamud.

Zadostna prepoznavna raka, ki omogoči načrt in začetek sodobnega zdravljenja, zahteva sodelovanje različnih strokovnjakov, ki imajo še dodatne izkušnje v otroški onkologiji. Prepoznavna pa pogosto zamuja na začetku, ker so bili spregledani prvi opozorilni znaki raka. Če bolnikovo težavo presojamo le po tem, kako pogosto spremlja ne posebno nevarna dogajanja, lahko začetnega raka spregledamo. Isti znak bolezn je sam po sebi lahko nevznemirljiv, opozarja pa lahko na različno hude in tudi redke bolezn. Že temeljno zdravniško znanje, zadosten premislek in včasih še nekaj nezahtevnih preiskav so večinoma dovolj za pravilno pojasnitev znakov in simptomov.

Številni bolniki z možganskimi tumorji (ki so se na Pediatrični kliniki zdravili v obdobju 1985 do 1995 in že znali povedati, da jih nekaj boli) so imeli več tednov ali mesecev glavobole, številni pa so tudi bruhal na tešče, preden so se začele preiskave za pojasnitev težav. Svojci, včasih pedagoški delavci pa tudi osebni zdravniki so vzrok za težave pogosto pripisovali znanim ali samo domnevnim psihičnim in socialnim težavam.

Tedaj 13-letna deklica je imela še kot majhna punčka revmatske težave. Sprva je kar dva meseca ni vznemirjalo, da ji je eden od gležnjev otekal. Nekega dne si je deklčina mati poškodovala gleženj in hči jo je spremila v kirurško ambulanto. Deklico je tedaj gleženj že rahlo bolel. Zdravnik, ki je oskrbel mamo, se je deklici zdel zaupanja vreden, pa ga je povprašala še za mnenje o svojih težavah. Kirurg ni razmišljal o revmi, ampak je deklico najprej pregledal in ji rentgensko slikal oboleli predel. Na sliki se je pokazala značilna slika osteosarkoma. Od konca zdravljenja je minilo že mnogo let. Nekdanja bolnica je brez znakov raka in zaključuje visokošolski študij.

Otrok, ki mu bula na vidnem delu telesa hitro raste, ne sodi v splošno kirurško ambulanto, da bi z operacijo ugotovili vrsto bule. Operacije brez poprejšnjih slikovnih preiskav za načrt potrebnega obsega izreza pogosto puščajo tumorske ostanke. Že en dan po citološki punkciji bi lahko vedeli za naravo procesa. Če ima otrok raka, bi bila kemoterapija tudi zanj večinoma primernejši začetek zdravljenja.

## **PODPORNO ZDRAVLJENJE IN PREPREČEVANJE POZNIH POSLEDIC ZDRAVLJENJA STA NEPOGREŠLJIV DEL SODOBNEGA ONKOLOŠKEGA ZDRAVLJENJA**

### **Podporno zdravljenje**

Rak sam pa tudi neugodni stranski učinki zdravljenja pogosto povzročajo telesno trpljenje, duševne in socialne stiske otrok in njihovih svojcev. Vse to

slabi njihove sposobnosti za premagovanje bolezni. Med zdravljenjem raka mora biti pomoč vsestranska in poskrbeti je treba za vse bolnikove težave in preizkušnje. Kaj zares pomaga, smo se strokovni delavci učili iz življenjskih zgodb svojih varovancev.

Z dobrim podpornim zdravljenjem lahko pomagamo, da otrok ne doživlja predvsem negativnih izkušenj, ki zavirajo njegov osebnosti in socialni razvoj. Izkušnje, ki jih otrok dobi med zdravljenem, lahko pospešijo njegovo psihosocialno dozorevanje in zvečajo njegove sposobnosti za preizkušnje v poznejšem življenju

O tem prepričljivo in pretresljivo govore zgodbe nekaterih naših bolnikov.

Dvanajstletnega M. sem spoznala že po amputaciji spodnjega uda zaradi osteosarkoma stegenice, ko se je po njej zdravil s kemoterapijo. Bil je edinec, ki je izgubil mamo že pred leti; z očetom sta živela sama. Med zdravljenjem in ob pregledih po zaključku zdravljenja je bil vedno bolj redkobeseden. Nad ničimer se ni pritoževal. Zdelo pa se je, da se z umetno nogo ne more čisto sprijazniti. Tik pred koncem sicer uspešnega srednjega šolanja se je poslovil od življenja, naredil je samomor.

B. je bil nežen in občutljiv fant, ki se je v začetku osnovne šole prvič zdravil zaradi kostnega raka na spodnjem udju. Ob koncu prvega zdravljenja je imela prej bolna noga ohranjen videz pa tudi funkcijo. Čez nekaj let je zbolel z drugo vrsto kostnega raka na istem spodnjem udju. Tokrat so mu bolno nogo amputirali, zaradi pljučnega zasevka je nato imel še zahtevno operacijo prsnega koša. Tegobe drugega zdravljenja, vključno s kemoterapijo, je težko prenašal, še posebej ga je motila izguba noge. Domači so mu bili med zdravljenjem v veliko oporo. Tudi zdravstveni delavci nismo spregledali njegovih stisk. Skupaj z domačimi smo ga spodbujali k vrnitvi v vsakdanje življenje in za nadaljevanje šolanja. Danes je uspešen poslovnež, videti je sprijaznjen s svojim videzom in zadovoljen s svojim življenjem.

## **Preprečevanje poznih posledic zdravljenja**

Z uspehi onkološkega zdravljenja so prišla tudi spoznanja, da je cena ozdravitve od raka včasih zelo visoka. Vsak organ ali tkivo lahko utрпи poškodbe ob zdravljenju, ki prizadenejo poznejšo funkcijo in/ali videz. Pozne posledice zdravljenja so lahko tako hude, da močno prizadenejo kakovost življenja (npr. pozne posledice na živčevju, srcu, okostju idr.) Škodljive posledice večkrat niso vidne že ob koncu zdravljenja, pokažejo se lahko pozneje, med odraščanjem ali šele v odraslem življenju. Do danes se je nabralo veliko izkušenj, kako lahko nekatere neugodne pozne posledice preprečimo, omilimo ali odpravimo. Manj nezaželenih posledic prinaša skrbna izbira zdravil, premišljena izbira časa in načinov lokalnega zdravljenja glede na vrsto bolezni, otrokove posebnosti, njegovo razvojno obdobje.

Tudi dobro podporno zdravljenje pomaga, da je neugodnih poznih posledic čim manj. Stalno spremljanje zdravstvenega stanja nekdanjih onkoloških bolnikov pomaga, da zgodaj spoznamo opozorilne znake pozne posledice in skušamo to novo bolezen čim prej tudi odpraviti ali vsaj ustaviti njeno napredovanje.

## ZAKLJUČEK

Življenjske zgodbe otrok z rakom so soustvarjale zgodovino razvoja pediatrične klinične onkologije po svetu in pri nas. Iz njih je zraslo znanje, ki ga o tej bolezni imamo. Iz njih se tudi učimo, katere veščine in sposobnosti potrebujemo zdravstveni delavci, da bi kar najbolj pomagali otroškim onkološkim bolnikom.

## LITERATURA

1. Robison LL. General principles of the epidemiology of childhood cancer. In: Pizzo PA, Poplack DG, editors. Principles and practice of pediatric oncology. 3rd ed. Philadelphia, New York: Lippincott-Raven, 1997: 1–10.
2. Preživetje bolnikov z rakom v Sloveniji 1963–1990. Ljubljana: Onkološki inštitut, Register raka za Slovenijo, 1995.
3. Incidenca raka v Sloveniji 2003. Ljubljana: Onkološki inštitut, Register raka za Slovenijo, 2006.
4. Triche TJ. Pathology of pediatric malignancies. In: Pizzo PA, editor. Principles and practice of pediatric oncology. 2nd ed. Philadelphia: JB Lippincott, 1993: 115–52.
5. Jereb B, Anžič J. Pediatric oncology in Slovenia. *Ped Hematol Oncol* 1996; 13 (5): 401–4.
6. Morgan ER, Murphy SB. Care of children who are dying of cancer [editorial]. *N Engl J Med* 2000; 342: 347–8.



# LEVKEMIJE OTROŠKE DOBE

Janez Jazbec

## UVOD

Levkemija je najpogostejše rakavo obolenje otrok in obsega 25–30 % vseh novo odkritih rakov pri otrocih (1). V nekaj manj kot šestdeset letih od prve opisane začasne remisije bolezni, dosežene z uporabo kemoterapije (2), sta poznavanje bolezni in uspešnost zdravljenja levkemij dramatično napredovala. Sodobni načini zdravljenja omogočajo preživetje 75 % vseh otrok, zbolelih za levkemijo. Ker pa gre pri levkemiji za več biološko različnih bolezni, so med temi tudi oblike, pri katerih je možnost ozdravitve več kot 90-odstotna, pa tudi take, pri katerih z najsodobnejšimi načini zdravljenja še vedno ne dosežemo trajne ozdravitve niti pri 10 % bolnikov. V zadnjih desetletjih je poznavanje bioloških značilnosti levkemične celice izjemno napredovalo. Predvsem identifikacija genetskih razlik, med morfološko in imunofenotipsko identičnimi levkemičnimi celicami je bila osnova za revizijo klasifikacije levkemij s posledično novimi smernicami v zdravljenju (3).

Bolezen je posledica klonalne ekspanzije nezrelih celic limfoidne ali mieloidne vrste, katerih diferenciacija je blokirana na neki stopnji razvoja v zrelo celico. Glede na diferenciacijski potencial jih delimo na akutne (nizka stopnja diferenciacije) in kronične (visoka stopnja diferenciacije) (4). Morfološko delitev na limfoblastne (tudi limfatične oziroma nemieloblastne) in mieloblastne levkemije nadgrajuje imunofenotipska diagnostika, s katero opredelimo antigenske značilnosti, značilne za stopnjo diferenciacije levkemične celice. Pri otrocih tako poznamo:

- akutno limfoblastno levkemijo (ALL),
- akutno mieloblastno levkemijo (AML),
- kronično mieloično levkemijo (KML).

Nevarnost, da bo človek v času svojega otroštva zbolel za eno od oblik levkemije, je 1 : 2000 (5), pri čemer je v okoli 80 % primerov pričakovati ALL. V Sloveniji je v zadnjih 20 letih za to obliko levkemije zbolelo povprečno 13 bolnikov letno (6, 7). AML se pojavlja predvsem pri starejših otrocih in je pri nas v zadnjem desetletju obsegala 14 % primerov levkemij, kar pomeni nekaj več kot 2 primera letno (7). KML se pri otrocih pojavi le izjemoma, s primerom na nekaj let, pri čemer gre bodisi za KML, kot jo poznamo pri odraslih (z značino translokacijo t(9;22), Philadelphia), ali pa za juvenilno mielomonocitno levkemijo (JMML), specifično za otroško obdobje.

## NEVARNOSTNI DEJAVNIKI

Z večjo grožnjo nastanka levkemije so povezali številne dejavnike. Dokaz vpliva dednosti je večje pojavljanje levkemij pri otrocih s konstitucijskimi genetskimi okvarami, kot so na primer Downov sindrom, Fanconijeva anemija, Bloomov sindrom, von Recklinghausnov sindrom in somatska mutacija p-53 (tako imenovani Li-Fraumenijev sindrom). Otroci z Downovim sindromom so kar 20-krat bolj ogroženi z levkemijo kot njihovi zdravi vrstniki. Zanimivo je, da se pri otrocih s trisomijo 21 v prvih treh letih življenja pogosteje pojavlja megakarioblastna AML, pri starejših otrocih s tem sindromom pa prevladuje ALL. Visoka konkordanca levkemije pri monozigotnih dvojčkih, kjer se večina levkemij pri drugem dvojčku pokaže v prvem letu od pojava levkemije pri prvem, najverjetneje odseva bodisi skupno genetsko okvaro v prezigotnem ali intrauterinem obdobju ali pa metastazo, preneseno po skupnem placentarnem krvnem obtoku.

Epidemiološki podatki kažejo, da ionizirajoče sevanje, izpostavljenost kemikalijam (npr. benzen, Baygon), virusom (Epstein-Barrov virus, virus tipa I humane T-celične levkemije oz. limfoma – HTLV-1) in bakterijam (*Helicobacter pylori*) morda lahko prispevajo k razvoju nekaterih tipov levkemij in limfomov pri odraslih in otrocih. Kako odločilen je pomen izpostavljenosti dejavnikom okolja, bi lahko opredelili na podlagi velikih epidemioloških študij, s katerimi so na primer že ovrgli hipotezo, da je izpostavljenost elektromagnetnim poljem pomemben nevarnostni dejavnik za nastanek otroške levkemije (8).

Ena od hipotez za nastanek otroške levkemije predvideva, da je odločujoči dogodek v levkemogenezi nenormalen odziv organizma na običajne okužbe. Aberanten odziv na banalno okužbo tako sproži odločilni drugi, postnatalni dogodek, ki pripelje do nastanka levkemije. Hipotezo podpirajo epidemiološke študije, ki so pokazale, da so otroci, zboleli za levkemijo, kot dojenčki redkeje prebolevali okužbe, običajne za to obdobje, da so takrat imeli manj socialnih stikov (manjša izpostavljenost okužbam), da so bili prvorojenci in da so bili manj cepljeni z nekaterimi vakcinami (9, 10). Zadovoljive etiološke razlage za pojav levkemije v več kot 90 % pa še vedno ni (3). Specifičen primer je levkemija, ki se pojavi v obdobju dojenčka, pri kateri igra izpostavljenost dejavnikom okolja po rojstvu verjetno minimalno vlogo in je najverjetneje prišlo do ključnih dogodkov že intrauterino. Rezultati študije, ki je izpostavila intrauterino izpostavljenost insekticidom (Baygon), govorijo v prid tej tezi (11).

Genetski polimorfizmi različnih genov igrajo vlogo pri nastanku raznih vrst rakov in drugih bolezni. Tako je bilo dokazano, da je nastanek nekaterih levkemij dojenčkovega obdobja povezan s polimorfizmom gena NQ01. Produkt tega gena je vpleten v presnovo kinon vsebujočih benzenovih meta-

bolitov in flavonoidov (12). Polimorfizem gena za encim metilen tetrahidrofolat reduktaza (MTHFR), ki je vpleten v presnovo folatov, je bil prav tako povezan z nevarnostjo za nastanek otroške levkemije (13). Študij polimorfizmov genov, vpletenih v posamezne poti presnove, in njihovih kompleksnih interakcij bo verjetno v prihodnosti odkril še nove nevarnostne dejavnike za nastanek levkemije (Bohanec P, Dolžan V, Jazbec J – v tisku).

## KLASIFIKACIJA LEVKEMIJ

Osnovna razdelitev levkemij temelji na morfoloških in citokemičnih značilnostih. V sredini sedemdesetih let prejšnjega stoletja je bil sprejet francosko-ameriško-britanski sistem (FAB), po katerem razlikujemo osem morfoloških podtipov akutne mieloblastne levkemije. AML z minimalno mieloidno diferenciacijo (podtip M0) je bila dodana pozneje, saj jo je brez dodatne uporabe imunofenotipizacijskih tehnik sicer nemogoče ločiti od ALL:

*Tabela. Klasifikacija akutnih mieloblastnih levkemij po francosko-ameriško-britanskem sistemu.*

M0	nediferenciran mieloblast
M1	minimalna mieloidna diferenciacija
M2	mieloblastna z začetno diferenciacijo
M3	akutna promielocitna levkemija
M4	mielomonoblastna
M5	monoblastna
M6	eritrolevkemija
M7	maegakarioblastna

Klasifikacija po FAB razlikuje na osnovi morfoloških značilnosti tudi tri podtipe ALL – L1, L2 in L3 – vendar pa se je izkazalo, da klinično ni pomembne korelacije med morfološkimi značilnostmi, ki opredeljujejo tipa L1 in L2, ter imunofenotipskimi in genetskimi značilnostmi. Ker so slednje pomembnejše pri klinični obravnavi bolnikov z ALL, se pomen FAB pri ALL počasi umika novejšim, na genotipu in fenotipu bazirajočim shemam. Izjema je tip L3, ki skoraj praviloma kaže blaste, ki izražajo površinske imunoglobuline in imajo za genetsko osnovo svojega nastanka translokacijo onkogenega C-MYC. Bolnike s to obliko levkemije je praviloma treba zdraviti po posebnih protokolih, ki so namenjeni zdravljenju levkemij celic B in Burkittovih limfomov. ALL z morfologijo L3 brez translokacije C-MYC je najverjetneje treba obravnavati kot B-prekurzorske ALL (14).

Večina levkemičnih celic izraža antigene, ki so enaki kot pri normalnih limfoidnih in mieloidnih celicah. S poznavanjem vzorcev ekspresije antigenov, značilnih za specifično stopnjo diferenciacije celice, lahko klasificiramo levkemije glede na stopnjo, na kateri je prišlo do zastoja v procesu diferenciacije. Tako lahko ALL razdelimo glede na celice, ki pripadajo bodisi celični liniji T ali B. Po celični liniji B pa lahko ALL nadalje razdelimo na zgodnjo levkemijo celic pre-B, levkemijo celic pre-B in celic B. Tudi celične levkemije lahko podobno razdelimo na pre-T in T, vendar pa ima za razliko od levkemij celic B taka delitev klinično manjši pomen (3). Pri AML ima imunofenotipizacija pomembno vlogo predvsem pri opredelitvi morfološko neznajčilnih AML M0 in M7. V majhnem odstotnem deležu levkemične celice izražajo tako za limfoidne kot za mieloidne celice značilne antigene, pri čemer pa gre lahko samo za koekspresijo enega aberantnega antigena, ki ni nujno slab prognostični dejavnik (15), ali pa za prave bifenotipske levkemije.

Klonalne kromosomske nepravilnosti lahko ugotovimo pri 80–90 % otroških levkemij. Z ozirom na število kromosomov razlikujemo:

- hiperdiploidne, pri katerih je število kromosomov na celico več kot 50 (indeks DNA je večji kot 1,16). Hiperdiploidnost je ugoden prognostični kazalec. Ena od možnih razlag za večjo dovzetnost teh celic za kemoterapijo je zvečano intracelularno kopičenje metotreksata in njegovih aktivnih poliglutamatskih metabolitov (16).
- Hipodiploidne, pri katerih je število kromosomov manjše od 45. Verjetnost, da bo zdravljenje neuspešno, je velika in narašča obratno sorazmerno z manjšanjem števila kromosomov (17).

Najpogostejše kromosomske nepravilnosti pri otroških levkemijah so recipročne translokacije, od katerih so nekatere fenotipsko specifične in so prognostično pomembne. Posledica translokacije je lahko premestitev protoonkogene v bližino aktivne promotorske sekvence, kar ima za posledico večjo produkcijo proteina, ki ga protoonkogen kodira. Klasični primer take translokacije je t(8;14)(q24;q32.3) pri levkemij celic B. V tem primeru je protoonkogen MYC, ki je normalno na kromosomu 8, prestavljen na kromosom 14, pod kontrolo sekvence, ki sicer regulira ekspresijo gena za imunoglobulin. Posledica je večja ekspresija produkta, ki ga kodira MYC, ta pa je transkripcijski faktor, ki ob interakciji z drugim proteinom (MAX) vpliva na ekspresijo drugih genov, vključenih v proces celične proliferacije. Gen BCR\_ABL, ki ga lahko najdemo pri KML in ALL, je posledica translokacije (9;22)(q434;q11). Posledica je nastanek kromosoma Philadelphia, katerega produkt je tirozin-kinaza. Le-ta je pri KML, značilni za odrasle, težka 210-kD, pri otroški ALL pa 180-kD. V obeh primerih ima himerični protein transformacijski potencial, ki pa je v primeru krajšega produkta (ALL) bolj izražen, zaradi česar celica preskoči kronično fazo levkemije. V 20–25 % prekursorjskih B-celičnih levkemij naletimo na translokacijo TEL-AML

t(12;22). Otroci s translokacijo t so običajno stari od 2 do 9 let in imajo odlično prognozo. Za ALL dojenčkovega obdobja je značilna t(4;11), za katero je poleg starosti bolnika značilna še hiperlevkocitoza in izjemno slaba prognoza.

Pri AML so pogostejše kromosomske nepravilnosti inverzija inv(16)(p13;q22) in translokacije t(9;11), t(8;22) in t(15;17). Slednja je značilna za akutno promielocitno levkemijo (M3). Translokacija je povezana z nastankom himernega proteina PML-RARA, ki povzroči zastoj v diferenciaciji na stopnji promielocita hkrati pa celice tudi ne gredo v apoptozo. Če take celice izpostavimo *all-trans* retinoični kislini, lahko premostimo blokado v diferenciaciji, hkrati pa se tudi ponovno pojavi apoptotska aktivnost (18). Drugi mehanizmi levkemogeneze so aktivacija genov, ki preprečujejo apoptozo in spreminjajo signale za stimulacijo rasti (RAS). Tudi izguba funkcije tumorskih supresorskih genov (p53, p16, MTS1) je verjetno vpletena v nastanek levkemičnega kлона, predvsem kot sekundarni dogodek, ki povzroči nastanek agresivnejše in na terapijo odpornejše oblike levkemije (3).

## ZDRAVLJENJE

Kljub velikanskemu napredku v zdravljenju levkemij je še vedno veliko izzivov: pri zdravljenju ALL resda lahko pričakujemo remisijo v 97 % in trajno ozdravitev pri 75 % bolnikov, vendar pa se pri četrtini bolnikov bolezen ponovi, in to večinoma v obliki, ki je zelo neobčutljiva na ponovne poskuse zdravljenja. Po drugi strani ocenjujejo, da kar ena četrtina bolnikov, ki so zdravljeni po intenzivnih shemah zdravljenja, tako agresivne terapije pravzaprav ne potrebuje in bi lahko trajno ozdravitev dosegli z manj intenzivnim zdravljenjem (19). Zdravljenje je odvisno od ocene nevarnosti za ponovitev bolezni, le-ta pa temelji na kliničnih (starost bolnika, število levkocitov ob diagnozi) in laboratorijskih dejavnikih (pripadnost celični podvrsti, citogenetske nepravilnosti, prizadetost osrednjega živčevja, ocena zgodnjega odziva na terapijo). Vse več shem zdravljenja levkemij vključuje tudi oceno minimalne rezidualne bolezni kot enega od pokazateljev odziva na zdravljenje. Z oceno bremena levkemičnih celic v obdobju klinične remisije bolezni lahko namreč izboljšamo strategijo zdravljenja in s tem zvečamo bolnikove možnosti za trajno ozdravitev (20).

Žal uspeh zdravljenja AML še ni enak kot pri ALL. Kljub temu da je s kombinacijo antraciklina in citarabina mogoče doseči remisijo pri 70–85 % bolnikov, se vsaj pri polovici od njih bolezen ponovi. Zaradi biološke raznolikosti posameznih podtipov AML podtipu prilagojene terapije še ni. Izjema je akutna promielocitna levkemija, pri kateri je mogoče z uporabo specifičnega diferenciacijskega agensa (ATRA) bistveno zvečati doseganje remisije in tudi zmanjšati pogostost hemoragičnih zapletov v začetni fazi zdravljenja.

Ob zdajšnjem preživetju AML, doseženem s konvencionalnimi kemoterapevtskimi shemami, večina strokovnjakov priporoča alogensko presaditev kostnega mozga po prvi remisiji (18). Avtologna trasplantacija kostnega mozga ne dosega bistveno boljšega preživetja AML kot konvencionalna kemoterapija.

Alogenska presaditev krvotvornih matičnih celic je edina možnost trajne ozdravitve bolnikov s KML in JMML. Predvsem pri otrocih, zbolelih za KML s kromosomom Philadelphia, je zdravljenje z imatinib-mesilatom (Gleevec) še vedno v fazi kliničnih raziskav, prva poročila pa kažejo, da bo zdravilo, ki se je uveljavilo zdravljenju odraslih s KML, učinkovito in varno tudi za otroke (21).

V bližnji prihodnosti bo verjetno največ pozornosti raziskovalcev otroške levkemije usmerjene k še boljši in natančnejši identifikaciji dejavnikov, na podlagi katerih je mogoče predvideti tveganje za neuspeh zdravljenja oziroma za ponovitev bolezni; predvsem v molekularni genetiki, farmakogenetiki in farmakodinamiki je še precej odprtih vprašanj. Tudi izboljšanje tehnik za odkrivanje minimalne rezidualne bolezni in predvsem razumevanje pomena navzočnosti in dinamike rezidualnega klona bosta doprinesla k boljšim rezultatom zdravljenja. Pri zdravljenju ALL so največja uganka primeri, pri katerih bi po vseh sedanjih merilih pričakovali recidiv, pa ga ni. Ker je skupina s standardnim tveganjem največja, je največ bolnikov s ponovljeno ALL prav iz te skupine. Če bomo z novimi pristopi lahko to skupino identificirali in ji prilagodili način zdravljenja, bomo morda uspeli preprečiti večino recidivov.

## LITERATURA

1. Neglia JP, Robinson L. Epidemiology of the childhood leukemias. *Ped Clin North Am* 1988; 35: 675–92.
2. Farber S, Diamond LK, Mercer RD, Sylvester RF, Wolff JA. Temporary remissions in acute leukemia in children produced by folic acid antagonist 4-aminopteroyl-glutamic acid (Aminopterin). *New Engl J Med* 1948; 238: 787.
3. Pui CH. Childhood leukemias. *New Engl J Med* 1995; 323: 1618–29.
4. Smith MT, McHale CM, Wiemels JL, Zhang L, Wiencke JK, Zheng S, et al. Molecular biomarkers for the study of childhood leukemia. *Toxicol Appl Pharmacol* 2005; 206: 237–45.
5. Greaves N. Childhood leukemia. *Brit Med J* 2002; 324: 283–7.
6. Anžič J, Kragelj-Zaletel L. Akutna limfoblastna levkemija otrok. *Zdrav Vestn* 1995; 64: 673–6.
7. Mali P, Jazbec J. Preživetje otrok in mladostnikov z akutno levkemijo v Sloveniji v obdobju 1990–1999. *Slov Pediatr* 2002; 9: 86–9.
8. UK Childhood cancer study investigators. Childhood cancer and proximity to power lines. *Br J Cancer* 2000; 83: 1573–80.

9. Dockerty JD, Draper G, Vincent T, Rowan SD, Bunch KJ. Case-control study of parental age, parity and socioeconomic level in relation to childhood cancers. *Int J Epidemiol* 2001; 30 (6): 1428–37.
10. Auvinen A, Hakulinen T, Groves F. Haemophilus influenzae type B vaccination and risk of childhood leukaemia in a vaccine trial in Finland. *Brit J Cancer* 2000; 83: 956–8.
11. Alexander FE, Patheal SL, Biondi A, Brandalise S, Cabrera ME, Chan LC, et al. Trans-placental chemical exposure and risk of infant leukemia with MLL gene fusion. *Cancer Res* 2001; 61: 2542–6.
12. Wiemels JL, Pagnamenta A, Taylor GM, Eden OB, Alexander FR, Graves MF. A lack of a functional NAD(P)H:quinone oxidoreductase allele is selectively associated with pediatric leukemias that have MLL fusions. United Kingdom Childhood Cancer Study Investigators. *Br J Cancer* 1999; 59, 4095–9.
13. Wiemels JL, Smith RN, Taylor GM, Eden OB, Alexander FE, Greaves MF. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) polymorphisms and risk of molecularly defined subtypes of childhood acute leukemia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98 (7): 4004–9.
14. Behm FG, Head DR, Pui CH. B-precursor ALL with unexpected expression of surface immunoglobulin mu and lambda. *Lab Invest* 1995; 72: A–613.
15. Putti MC, Rondelli R, Cocito MG, Arico M, Sainati L, Conter V, et al. Expression of myeloid markers lacks prognostic impact in children treated for acute lymphoblastic leukemia: Italian experience in AIEOP-ALL 88–91 studies. *Blood* 1998; 92 (3): 795–801.
16. Synold TW, Relling MV, Boyett JM, Rivera GK, Sandlund JT, Mahmoud H, et al. Blast cell methotrexate-polyglutamate accumulation in vivo differs by lineage, ploidy, and methotrexate dose in acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Invest* 1994; 94 (5): 1996–2001.
17. Raimondi SC, Zhou Y, Mathew S, Shurtleff SA, Sandlund JT, Rivera GK, et al. Reassessment of the prognostic significance of hypodiploidy in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 2003; 98 (12): 2715–22.
18. Ribeiro RC, Razzouk BI, Pui CH, Rubnitz JE. Acute myeloid leukemia in children and adolescents. *Hematology* 2004; 1: 129–35.
19. Pui CH, Campana D, Evans WE. Childhood acute lymphoblastic leukemia: current status and future perspective. *Lancet Oncol* 2001; 14: 823–38.
20. Cazzaniga G, Biondi A. Molecular monitoring of childhood acute lymphoblastic leukemia using antigen receptor gene rearrangements and quantitative polymerase chain reaction. *Hematologica* 2005; 90 (3): 382–90.
21. Millot F, Guilhot J, Nelken B, Leblanc T, De Bont ES, Bekassy AN, et al. Imatinib mesylate is effective in children with chronic myelogenous leukemia in late chronic and advanced phase and in relapse after stem cell transplantation. *Leukemia* 2006; 20 (2): 187–92.

# LIMFOMI PRI OTROCIH IN MLADOSTNIKI

*Majda Benedik-Dolničar*

## UVOD

Limfomi so rakavi tumorji, ki nastanejo v limfnem tkivu, najpogosteje v bezgavkah. Delimo jih v Hodgkinove (HL) in ne-Hodgkinove (NHL) limfome. Obe obliki se pogosteje pojavljata v starostnem obdobju 15–19 let. Po pogostosti so pred 15. letom starosti limfomi tretja najpogostejša rakava bolezen (12 % vseh oblik raka), pri starih 15–19 let, pa so celo na prvem mestu (27 % vseh oblik raka); v starostnem obdobju 5–19 let sta obe vrsti skupaj tretja najpogostejša rakava bolezen (1).

Vsako leto v Sloveniji zbolijo za limfomom najmanj 11 otrok in mladostnikov. Do dopolnjenega 18. leta starosti so obravnavani in zdravljeni praviloma v Centru za otroško onkologijo na Pediatrični kliniki v Ljubljani, kjer so jim poleg ustreznega zdravljenja s sodelovanjem onkologov radioterapevtov zagotovljeni tudi nadaljevanje šolanja in možnosti za druge dejavnosti, ki jih potrebujejo za čim manj moten razvoj. Zdravljenje je uspešno pri več kot 80 % vseh otrok in mladostnikov, ki zbolijo za HL oz. NHL.

## HODGKINOV LIMFOM

Ta vrsta limfoma je dobila ime po Thomasu Hodgkinu, ki ga je prvi opisal leta 1832.

HL je maligna bolezen limfnih celic, pretežno celic B. K nastanku HL prispeva več dejavnikov: dedno nagnjenje, okužba z Epstein-Barrovim virusom, socialno-ekonomski dejavniki (v ZDA so odkrili, da je pri nižjem dohodku in izobrazbi staršev bolezen pogostejša), nepravilnost imunskega sistema, dejavniki okolja.

Zelo redko se HL pojavi pred 5. letom starosti. V obdobju pred 10. letom starosti je približno 3-krat pogostejši pri dečkih (2), pozneje pa se pogostost pojavljanja med spoloma skoraj izenači.

Najpogosteje so prvi znak bolezn zvečane neboleče bezgavke, največkrat na eni strani vratu, kar lahko traja brez drugih težav več tednov. Če se bezgavke zvečajo v prsnem košu, lahko povzročijo kašelj in težave z dihanjem. Bolezen lahko odkrijemo tudi v pljučih, kosteh, kostnem mozgu, jetrnem tkivu in osrednjem živčevju. V zadnjih 6 mesecih pred odkritjem HL se lahko pojavijo tudi splošni oz. t.i. B-znaki: nepojasnjena povišana telesna temperatura nad 38 °C, nepojasnjena izguba telesne teže za več kot 10 %, nočno znojenje (2).



S pregledom celic pod mikroskopom, odvzetih s tanko igelno punkcijo, lahko izkušen zdravnik citolog dokaže HL. Za natančno opredelitev podtipa HL pa je potreben še odzvem tkiva s kirurško biopsijo. Zdravnik patolog nato s pregledom odstranjenega tkiva opredeli HL kot enega od 4 podtipov: podtip nodularne skleroze, mešane celičnosti, prevladovanja limfocitov oz. izpraznjenih (angl. *depleted*) limfocitov. Najpogostejši podtip HL je nodularna skleroza, izredno redka pa sta podtipa s prevladovanjem oz. izpraznjenostjo limfocitov (3).

HL z dodatnimi preiskavami uvrstimo v enega od 4 stadijev s pomočjo sistema Ann Arbor. Kadar bolezen dokažemo le v enem področju, bodisi v bezgavkah ali zunaj njih, jo uvrstimo v stadij I. Pri stadiju II dokažemo HL v dveh ali več bezgavčnih področjih na isti strani, pri stadiju III pa na obeh straneh trebušne prepone. Pri stadiju IV odkrijemo HL v enem ali več organov, ki ne pripadajo limfnemu sistemu, kot so pljuča, kostni mozeg, jetra in – lahko ali pa tudi ne – v bezgavkah oz. vranici. Dodatna oznaka A oz. B pomeni navzočnost oz. nenavzočnost t.i. B-znakov, oznaka E (iz angl. besede *extension*) pa neposredno razširitev bolezni v področja zunaj bezgavk, npr. iz velikih tumorskih mas v mediastinumu (2).

HL je ena od najbolj ozdravljivih rakavih bolezni otrok in mladostnikov, in sicer le z obsevanjem ali le s kemoterapijo ali pa z obema načinoma zdravljenja. Prizadevamo si, da bi otroka povsem pozdravili, ob tem pa bi imel čim manj dolgoročnih posledic. Zato izberemo kombinirano kemoterapijo, ki je prilagojena stadiju bolezni, in zdravljenju priključimo še obsevanje, odmerjeno glede na odziv bolezni na zdravljenje. Pri stadiju I se lahko pri dobrem odzivu bolezni na kemoterapijo obsevanju tudi izognemo. Zdravljenje traja od 2 do 8 mesecev in je uspešno vsaj v 90 %.

### **Preživetje otrok in mladostnikov, zdravljenih na Oddelku za onkologijo in hematologijo Pediatrične klinike v Ljubljani v obdobju 1990–2000**

Za HL se je zdravilo 57 otrok in mladostnikov, in sicer 28 dečkov in 29 deklic. Starost bolnikov ob diagnozi je bila 3–17 let, povprečna 12 let in 10 mesecev. Po razširjenost bolezni je bilo 7 primerov uvrščenih v stadij I, 27 v stadij II, 18 v stadij III in 5 v stadij IV. Ob retrospektivni analizi bolnikov je bil povprečni čas opazovanja 5,8 let.

Rezultati Kaplan-Meierjeve analize preživetja so pokazali, da je bilo dveletno obdobje brez bolezni za celotno skupino bolnikov doseženo v 93 %, dveletno preživetje pa v 96 %. Dveletno preživetje bolnikov s stadijem I je znašalo 100 %, s stadijem II 96 %, s stadijem III 93 %, s stadijem IV pa 53 % (4).

## NE-HODGKINOV LIMFOM

NHL, rak limfnih celic, delimo glede na tip celice, ki se spremeni v rakavo, v B-celične, ki običajno zajamejo bezgavke v področju glave, vratu, žrela ali trebuha, in T-celične, ki največkrat prizadenejo bezgavke prsnega koša. NHL v otroški dobi pri mladostnikih je skoraj vedno hudo maligne.

Vzrok za nastanek NHL večinoma ni znan, znana pa je dobra povezava med pojavljanjem endemičnega, t.i. Burkittovega limfoma ter okužbo z malarijo in Epstein-Barrovim virusom v preteklosti.

NHL se pojavlja približno dva- do trikrat pogosteje pri moškem spolu, njegova pogostost rahlo narašča v prvih dveh desetletjih življenja (5).

Pri NHL se težave pojavijo akutno oz. subakutno. Odvisne so od mesta, kjer se bolezen začne, in od histološkega podtipa. Običajno trajajo največ mesec dni. Otroci se lahko slabše počutijo, izgubijo tek, shujšajo, imajo zvišano telesno temperaturo.

Za diagnozo je treba napraviti punkcijo bule s tanko iglo. Histološko NHL delimo v 4 glavne podtype: v 40 % Burkittov limfom (zrele celice B), v 30 % limfoblastni limfom (nezrele celice T, v manj kot 10 % nezrele celice B), v 20 % difuzni velikocelični B-celični limfom, v 10 % anaplastični velikocelični (T-celični) limfom (6, 7). Nato so potrebne še druge preiskave (punkcija kostnega mozga in lumbalna punkcija, rentgensko slikanje pljuč, ultrazvočni pregled področnih bezgavk in mod in včasih še druge preiskave), da bolezen uvrstimo v stadij.

Splošno je sprejet klasifikacijski sistem Saint Jude oz. razvrščanje NHL v štiri stadije po Murphyjevi. Pri stadiju I je bolezen dokazana na enem mestu bodisi v bezgavki ali zunaj nje, vendar tumor ne sme biti v mediastinumu ali v trebuhu. Stadij II je dokazan, kadar so izpolnjena merila ene od treh možnosti: (a) če je bolezen v obliki enega tumorja (zunaj bezgavk) z zajetjem področnih bezgavk; (b) kadar je tumor primarno v področju prebavil, zajema področne bezgavke ali ne in se da odstraniti z operacijo; (c) kadar je NHL na isti strani trebušne prepone, če je v dveh ali več bezgavčnih področjih oziroma sta tumorja dva, področne bezgavke pa so zajete ali ne. Stadij III je dokazan, kadar so izpolnjena merila ene od štirih možnosti: (a) če bolezen na začetku dokažemo v prsnem košu (mediastinum, poprsnica ali priželjc), (b) če gre za obsežen tumor v trebuhu, ki se ne da odstraniti z operacijo, (c) če tumor dokažemo ob hrbtenici oz. epiduralno ne glede na druga mesta bolezni, (č) če je bolezen od vsega začetka na obeh straneh trebušne prepone v dveh ali več področjih bezgavk oz. je na dveh mestih zunaj bezgavk in so področne bezgavke zajete ali pa ne. Stadij IV je dokazan vedno, ko bolezen ugotovimo od vsega začetka tudi v osrednjem živčevju ali pa v kostnem mozgu dokažemo manj kot 25 % rakavih celic (8).

Če pri limfoblastnem podtipu NHL v kostnem mozgu dokažemo  $\geq 25\%$  malignih celic, bolezen uvrstimo v skupino akutnih limfoblastnih levkemij (9).

V zadnjih 30 letih se je izid tako lokaliziranega kot napredovelega NHL otrok in mladostnikov pri vseh štirih histoloških podtipih dramatično izboljšal. Bistvo sodobnega zdravljenja je kombinirana kemoterapija, prilagojena histološkemu podtipu in kliničnemu stadiju bolezni. Otroci in mladostniki z lokalizirano boleznijo, to pomeni, da je bolezen uvrščena v stadij I oz. II, imajo več kot 95 % možnosti preživetja s 6- do 12-tedensko kombinirano kemoterapijo brez obsevalnega zdravljenja (10). Otroci in mladostniki z napredovalim NHL (stadij III, IV) imajo 80–90 % možnosti preživetja s kombiniranim kemoterapevtskim zdravljenjem in brez obsevalnega zdravljenja (11, 12). Nekatere podskupine otrok in mladostnikov z NHL pa imajo le 50–70-odstotno preživetje. Sem sodijo NHL Burkittovega podtipa z istočasno boleznijo v kostnem mozgu in osrednjem živčevju, podtip difuznega velikoceličnega limfoma v mediastinumu ter podskupina bolnikov s sistemskim anaplastičnim velikoceličnim limfomom (9).

### **Preživetje otrok in mladostnikov, zdravljenih na Oddelku za onkologijo in hematologijo Pediatrične klinike v Ljubljani, v obdobju 1990–1999**

Za NHL se je zdravilo 49 otrok in mladostnikov, in sicer 38 dečkov in 11 deklic. Starost bolnikov ob diagnozi je bila 11,9 meseca do 16,8 let, povprečna starost pa 9,8 let.

Rezultati Kaplan-Meierjeve analize preživetja so pokazali, da je bilo celokupno preživetje bolnikov z NHL 77,3-odstotno. Preživetje bolnikov z B-celičnim NHL je bilo 88-odstotno in Burkittovim NHL 87-odstotno, medtem ko je bilo preživetje bolnikov s T-celičnim NHL le 67-odstotno. Bolniki z lokalizirano boleznijo (9 bolnikov s stadijem I in II) so imeli 100-odstotno preživetje. Bolniki z bolj razširjeno boleznijo ne glede na histološko vrsto NHL pa so imeli slabše preživetje, in sicer 82,6-odstotno s stadijem III (23 bolnikov) in 58,2-odstotno s stadijem IV (17 bolnikov) (13).

### **ZAKLJUČEK**

Uspeh zdravljenja otrok in mladostnikov s HL in NHL je zelo dober. Intenzivnost zdravljenja je prilagojena stadiju bolezni in histološkemu podtipu. Otroci in mladostniki, zdravljeni zaradi limfoma, so zaradi potencialno dolgega pričakovanega življenja ogrožena populacija za pojavljanje dolgoročnih posledic zdravljenja. Zato je pomembno, da otroka oz. mladostnika spremljamo takoj po končanem zdravljenju kot tudi pozneje, v odrasli dobi.

## LITERATURA

1. Percy CL, Smith MA, Linet M, Lynn A, Ries G, Friedman DL. Lymphomas and reticuloendothelial neoplasms. In: Ries LAG, Smith MA, Gurney JG, Linet M, Tamra T, Young JL, et al., editors. Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER program 1975–1995. Bethesda, Md: National Cancer Institute, 1999; 35–50.
2. Hudson MM, Donaldson SS. Hodgkin's disease. In: Pizzo PA, Poplack DG, editors. Principles and practice of pediatric oncology. 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins; 1997: 523–43.
3. Harris NL, Jaffe ES, Stein H, Banks PM, Chan JK, Cleary ML, et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International lymphoma study group. *Blood* 1994; 84: 1361–92.
4. Velenšek-Prestor V, Jazbec J. Preživetje otrok in mladostnikov s solidnimi tumorji v Sloveniji v obdobju 1990–2000. *Slov Pediatr* 2002; 9: 94–9.
5. Shad A, Magrath I. Malignant non-Hodgkin's lymphomas in children. In: Pizzo PA, Poplack DG, editors. Principles and practice of pediatric oncology. 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins; 1997: 545–87.
6. Cairo MS, Raetz E, Perkins SL. Non-Hodgkin lymphoma in children. In: Kufe DW, Pollock RE, Weichselbaum RR, Bast RC, Gansler TS, Holland JF, et al., editors. *Cancer Medicina E.6*. London: B C Decker, 2003.
7. Sandlund JT, Downing JR, Crist WM. Non-Hodgkin lymphoma in childhood. *N Engl J Med* 1996; 334: 1238–48.
8. Murphy SB. Classification, staging and end results of treatment of childhood non-Hodgkin's lymphomas: dissimilarities from lymphomas in adults. *Semin Oncol* 1980; 7: 332–9.
9. Cairo MS, Raetz E, Lim MS et al. Childhood and adolescent non-Hodgkin lymphoma: new insights in biology and critical challenges for the future. *Pediatr Blood Cancer* 2005; 45 (6): 753–69.
10. Link MP, Shuster JJ, Donaldson SS, Berard CW, Murphy SB. Treatment of children and young adults with early-stage non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1997; 337: 1259–66.
11. Reiter A, Schrappe M, Tiemann M, Ludwig WD, Yakisan E, Zimmermann M, et al. Improved treatment results in childhood B-cell neoplasms with tailored intensification of therapy: a report of the Berlin-Frankfurt-Munster group trial NHL-BFM 90. *Blood* 1999; 94: 3294–306.
12. Reiter A, Schrappe M, Ludwig WD, Tiemann M, Parwaresch R, Zimmermann M, et al. Intensive ALL-type therapy without local radiotherapy provides a 90% event-free survival for children with T-cell lymphoblastic lymphoma: a BFM groupe report. *Blood* 2000; 95: 416–21.
13. Mali P, Jazbec J. Preživetje otrok in mladostnikov z ne-Hodgkinovim limfomom v Sloveniji v obdobju 1990–1999. *Slov Pediatr* 2002; 9: 90–3.

# TUMORJI OSREDNJEGA ŽIVČEVJA

*Lidija Kitanovski*

## UVOD

Letna incidenčna stopnja tumorjev osrednjega živčevja (OŽ) pri otrocih je 25–40 na milijon otrok. Nekoliko (1,2-krat) so ti tumorji pogostejši pri dečkih kot pri deklicah. Najpogostejši so v starosti do štirih let, nato njihova pogostost pada do najnižje v starosti 15–9 let, pozneje pa znova raste (1).

Medtem ko se je zaradi učinkovitega, tudi dobrega podpornega zdravljenja smrtnost zaradi drugih malignih bolezni v otroštvu v zadnjih 30 letih zmanjšala za 50–60 %, se je smrtnost zaradi tumorjev OŽ v istem obdobju zmanjšala le za 20 %, in kar ena tretjina otrok, ki umre zaradi maligne bolezni, dejansko umre zaradi tumorja OŽ (9–11 otrok/milijon otrok letno) (1).

Po mestu pojavljanja razvrščamo tumorje OŽ v:

- supratentorialne tumorje (večinoma vzniknejo v velikih možganih);
- infratentorialne tumorje oz. tumorje v zadnji kotanji (večinoma vzniknejo v strukturah malih možganov ali možganskega debla);
- tumorje, ki vzniknejo v spinalnem (hrbteničnem) kanalu.

kljub temu da tumorji OŽ zasedajo drugo mesto med vsemi malignimi boleznimi otrok, so v primerjavi s tumorji OŽ pri odraslih redka bolezen. Medtem ko so pri otrocih infratentorialni tumorji vsaj tako pogosti kot supratentorialni, so pri odraslih pogostejši supratentorialni. Najpogostejši tumorji OŽ pri otrocih so malo maligni gliomi, med malignimi pa meduloblastom. Pri odraslih so najpogostejši hudo maligni gliomi (glioblastom) (1).

Tumorji OŽ največkrat primarno zrastejo v OŽ in se zelo redko širijo v druge organe. V OŽ pa lahko vzniknejo tudi neoplazme, ki se sicer pretežno pojavljajo zunaj OŽ (na primer ne-Hodgkinov limfom, tumorji zarodnih celic, histiocitoza). Včasih se lahko v OŽ razširijo maligne bolezni, ki vzniknejo zunaj OŽ, na primer levkemija, limfom, zasevki solidnih tumorjev. V OŽ pa se lahko z neposredno rastjo razširijo tudi rakavi tumorji iz bližnjih struktur. Včasih se tumorji OŽ pojavijo po zdravljenju poprejšnje maligne bolezni zunaj OŽ; gre za sekundarne tumorje OŽ.

## KLINIČNA SLIKA

Simptomi in znaki bolezni so odvisni od lokacije, hitrosti rasti in vrste tumorja ter otrokove starosti. Pojavljajo se lahko:

- znaki zvišanega intrakranialnega pritiska (glavobol, bolečina in otrdelost vratu, motnje vida, motnje zavesti, epileptični status, spremembe kardiorespiratorne funkcije);
- zvečan obseg glave (pri majhnih otrocih);
- žariščni nevrološki izpadi;
- epilepsija;
- oftalmološke manifestacije (zmanjšana ostrina vida, motnje bulbomotorike, izpadi v vidnem polju, nenormalnosti očesnega ozadja, izguba zeničnih reakcij, očesne značilnosti fakomatoz – hamartomi);
- nevroendokrine motnje, motnje rasti in prehranske motnje, vključno z neuspevanjem;
- vedenjske motnje in motnje v razvoju;
- bolečine v predelu hrbtenice pri tumorjih hrbtenjače;
- kožne manifestacije fakomatoz (madeži bele kave, neurofibromi, adenoma sebaceum).

Tumorji OŽ se pogosto pojavljajo v povezavi z nekaterimi dednimi stanji oz. dejavniki tveganja, kot so fakomatoze (neurofibromatoza tip 1 (NF-1) in tip 2 (NF-2), tuberozna skleroza), Gorlinov sindrom (multipli bazocelularni in drugi karcinomi), Turcotov sindrom ali *brain-tumor polyposis syndrome* (podedovana intestinalna polipoza, tumorji OŽ), Li-Fraumenijev sindrom (karcinom dojke, sarkomi, tumorji OŽ), Taybi-Rubinsteinov sindrom (nizka rast, mentalna retardacija, dismorfija), Lindauov sindrom (okularna angiomatoza), Bloom sindrom (nizka rast, teleangiektazije) in Downov sindrom (germinativni tumorji) (1).

Najbolj ogroženi s tumorjem OŽ so otroci, katerih starši ali sorojenec so imeli tumor OŽ (3–9-krat večja verjetnost), ki so družinsko obremenjeni z levkemijo ali sarkomi in po obsevanju glave (sekundarni tumor OŽ) (1).

## DIAGNOSTIKA

Za postavitev diagnoze sta potrebna natančna anamneza in klinični pregled, vključujoč dober nevrološki in okulistični pregled, neredko tudi endokrinološko testiranje. Opravimo slikovno diagnostiko – magnetnoresonančno (MR) ali računalniškotomografsko (CT) slikanje glave in/ali spinalnega kanala, MR spektroskopijo –, pregledamo likvor na maligne celice in, če je treba, določimo raven tumorskih označevalcev v likvorju in krvi (ob sumu na germinativnocelične tumorje). Tumor natančno opredelimo s patohistološkim pregledom tumorskega tkiva, kar je ključno za izbor najprimernejšega načina zdravljenja. Ta pregled se opravi po kirurški odstranitvi tumorja, kadar pa ta ni mogoča, opravimo zgolj biopsijo (odprto ali stereotaktično). Le izjemoma (npr. pri tipično rastočih gliomih vidne poti pri bolnikih z NF ali

tipično rastočih difuznih tumorjih ponsa, nedostopnih biopsiji) odstopimo od biopsije in patohistološkega pregleda.

Da bi lahko ustrezno načrtovali pooperacijsko zdravljenje, je pri večini malignih tumorjev OŽ treba ugotoviti, ali in koliko se je tumor razširil po OŽ (ali celo zunaj OŽ) in ali je bil tumor z operacijo povsem odstranjen. Za oceno razširjenosti opravimo MR slikanje glave in spinalnega kanala ter pregledamo likvor na maligne celice (po možnosti pred operacijo, sicer pa 14 dni po operaciji). Za oceno pooperacijskega ostanka opravimo MR slikanje glave (spinalnega kanala pri tumorju v hrbtenjači) v 48 urah oz najpozneje v 72 urah po posegu; pozneje reaktivne spremembe preveč motijo interpretacijo MR slik.

## ZDRAVLJENJE

Zdravljenje je odvisno od vrste tumorja, njegove lokacije in s tem povezane možnosti odstranitve ter od otrokove starosti. Pri nekaterih tumorjih, npr. malo malignem gliomu, kraniofaringeomu, zrelem teratomu, zadošča operacijsko zdravljenje, večinoma pa operaciji sledi obsevanje in/ali kemoterapija, npr. pri malignih tumorjih, pri katerih bolnika ni mogoče v celoti pozdraviti le z operacijo, in pri nekaterih benignih tumorjih, ki jih ni mogoče v celoti operacijsko odstraniti, zaradi svoje nezadržne rasti pa bi ogrozili življenje ali kakšno od pomembnih življenjskih funkcij.

Kirurg poskuša odstraniti tumor v celoti ali vsaj čim bolj. Včasih zaradi lokacije tumorja odstranitev ni mogoča ali bi bila posledica nesprejemljivo huda nevrološka okvara.

Tumor je mogoče obsevati le lokalno (obsevanje ležišča tumorja z varnostnim robom) ali pa obsevamo glavo oz. celo vso kraniospinalno os. Izbrano obsevanje (velikost obsevalnega polja, vrsta žarkov, doza) je odvisno od vrste in razširjenosti tumorja v OŽ in od otrokove starosti. Možno je tudi stereotaktično obsevanje. Pri majhnih otrocih z obsevanjem tvegamo hude pozne nevropsihološke posledice, zato se zanj le redko in izjemoma odločimo.

Za kemoterapevtsko zdravljenje uporabljamo sistemske kemoterapevtike, ki dobro prehajajo skozi krvnožilno pregrado (so topni v maščobah ali pa jih damo v velikem odmerku – npr. velik odmerek metotreksata) in za katere vemo, da so učinkoviti pri obravnavani vrsti tumorja. Kemoterapevtike lahko dajemo tudi neposredno v OŽ, bodisi z intratekalnim vbrizgavanjem ali pa z neposrednim vbrizgavanjem v ventrikularni prostor (s pomočjo rezervoarja Omay).

Nepogrešljiva dela celostnega zdravljenja sta podporno medikamentno zdravljenje za lajšanje zapletov, ki so posledica rasti tumorja ali zdravljenja

(antiemetiki, antiepileptiki, hormonsko nadomestno in antiedemakol zdravljenje, protibolečinska in protimikrobna zdravila), in psihosocialna podpora.

## PROGNOZA

Prognoza je odvisna od vrste tumorja in njegove razširjenosti, največkrat pa tudi od radikalnosti operativnega posega in starosti otroka.

## KLASIFIKACIJA TUMORJEV OSREDNJEGA ŽIVČEVJA

Za razvrščanje primarnih tumorjev OŽ so se doslej uporabljale razne klasifikacije, trenutno veljavna pa je revidirana klasifikacija Svetovne zdravstvene organizacije – »klasifikacija WHO za razvrščanje primarnih tumorjev OŽ«, ki temelji pretežno na morfoloških merilih, vključuje pa tudi imunohistokemične in molekularno genetske značilnosti (2) in navaja naslednje skupine:

- **embrionalne neoplazme** – meduloblastom, supratentorialni primitivni neuroektodermalni tumor, atipični teratoidni rabdoidni tumor, endimoblastom, meduloepiteliom, nevroblastom;
- **astrocitomi** – pilocitni astroцитom, difuzni astroцитom, anaplastični astroцитom, glioblastom);
- **oligodendrogliomi** – oligodendrogliom, anaplastični oligodendrogliom;
- **mešani gliomi** – oligoastroцитom, anaplastični oligoastroцитom;
- **ependimomi** – **miksopapilarni ependimom, subependimom, ependimom**, anaplastični ependimom;
- **tumorji horioidnega pleteža** – papilom pleksusa, karcinom pleksusa;
- **glionevronske/nevronske tumorji** – gangliogliom, disembrioplastični nevroepitelijski tumor, centralni nevroцитom, cerebelarni liponevroцитom;
- **pinealne neoplazme** – pineocitom, pineoblastom, pinelani parenhimski tumorji z intermediarno diferenciacijo;
- **tumorji perifernih živcev** – švanom, nevrofibrom, maligni tumor ovojnice perifernega živca (angl. *malignant peripheral nerve sheath tumor*);
- **tumorji mening** – meningeomi, hemangiopericitom.

**Embrionalne neoplazme** vzniknejo iz nediferenciranih in nezrelih nevroepitelijskih celic z različno sposobnostjo diferenciacije. Obsegajo četrtno vseh tumorjev OŽ. Mednje uvrščamo pet entitet tumorjev. Tri entitete – infratentorialni PNET ali meduloblastom, supratentorialni PNET in ependimoblastom – imajo histološke značilnosti drobnoceličnih okrogloceličnih tumorjev z različnim potencialom diferenciacije. Drugi dve entiteti – meduloepiteliom in atipični teratoidni rabdoidni tumor (ATRT) – kažeta drugačne histološke značilnosti. Med embrionalne neoplazme uvrščamo tudi nevroblastom, ki pa največkrat zraste zunaj OŽ (3).



**Meduloblastom (MB)** je najpogostejša maligna neoplazma OŽ pri otrocih, in sicer najpogosteje v starosti 1–4 let; pozneje ga je manj, v starosti 10–40 let celo za polovico. Zraste pod tentorijem v malih možganih, najpogosteje v vermisu oz. osrednjem delu malih možganov (3).

Patohistološko razlikujemo tri osnovne podtipе; klasični MB, dezmozoplastični/nodularni MB in velikocelični anaplastični MB. Klasični MB običajno vznikne v vermisu, medtem ko dezmozoplastični pogosteje zraste v malomožganskih poloblah in je pogostejši pri mladostnikih. MB pogosto zaseva znotraj OŽ, v meninge in likvor. Zasevanje zunaj OŽ je možno, vendar zelo redko. Je hudo malignen, kemosenzitiv in radiosenzitiven, bolnika ni mogoče pozdraviti le z operacijo. Več desetletij je bilo standardno zdravljenje pooperacijsko obsevanje kraniospinalne osi z dozo 35–36 Gy, in dodatnim obsevanjem zadnje kotanje do skupne doze 54–56 Gy. Gre za visoke obsevalne doze, zato se je tudi pri bolnikih, pri katerih je bil opisan način zdravljenja učinkovit (bolniki z MB s standardnim tveganjem), začelo uveljavljati zdravljenje s kemoterapijo, da bi zmanjšali dozo kraniospinalnega obsevanja. Cilj uporabe kemoterapije pri majhnih otrocih pa je bil odložitev ali celo opustitev obsevanja, da bi zmanjšali pozne posledice zdravljenja.

Pokazali so, da le zmanjšanje doze kraniospinalnega obsevanja signifikantno zveča pogostost relapsov pri bolnikih z MB s standardnim tveganjem (4, 5), medtem ko lahko dozo kraniospinalnega obsevanja varno znižamo (23,4 Gy) ob dodatku adjuvantne kemoterapije (6), saj tako ohranimo zadovoljivo 5–letno preživetje brez ponovitve bolezni (*event free survival*, EFS = 79 %). Tako se je zdravljenje z nižjo dozo kraniospinalnega obsevanja in adjuvantno kemoterapijo uveljavilo kot standardno pri bolnikih z nemetastatskim MB.

V nasprotju z dobrimi rezultati zdravljenja bolnikov z MB s standardnim tveganjem pa je uspešnost zdravljenja bolnikov z MB z velikim tveganjem (metastatski MB, velik pooperacijski ostanek > 1,5 cm<sup>2</sup>), zlasti tistih z metastatsko boleznijo, ki še vedno ne zadovoljuje. Medtem ko je velik pooperacijski ostanek pri bolnikih, ki so zdravljeni zgolj s pooperacijskim obsevanjem, neugoden napovedni dejavnik (7), pa se zdi, da velikost pooperacijskega ostanka izgubi svojo napovedno vrednost ob uporabi adjuvantne kemoterapije (8, 9) in se uspešnost zdravljenja približa tisti pri bolnikih s standardnim tveganjem. Uspehi zdravljenja metastatskega MB pa so še vedno nezadovoljivi in EFS je še večinoma manjša od 50% (9, 10).

Poseben problem je zdravljenje majhnih otrok z MB, ki je že samo slabo uspešno, dodatna težava pa so pozne nevropsihološke posledice zaradi obsevanja v zgodnjem otroštvu. Da bi se temu obsevanju izognili, bodisi odložili na pozneje ali pa v celoti opustili, vse kolaborativne skupine uporabljajo kemoterapijo. Z izjemo nemške študije HIT-SKK 92, v kateri so uporabljali metotreksat intraventricularno, so vse druge doslej pokazale, da

pomeni opustitev obsevanja in uporaba zgolj kemoterapije hudo tveganje ponovitve bolezni. Nekateri kolaborativni skupine preučujejo uporabo intenzivne kemoterapije in majhnih doz kraniospinalnega obsevanja (18 Gy) ali obsevanja zadnje kotanje, druge pa uporabo visokodozne kemoterapije in obsevanja le zadnje kotanje (3).

**Supratentorialni primitivni neuroektodermalni tumor (sPNET)** je hudo maligni embrionalni tumor, ki zraste v poloblah velikih možganov ali v pinealni regiji (pinealoblastom). Je redek tumor (2–3 % vseh tumorjev OŽ). Ima podobne biološke in klinične značilnosti kot MB, vendar je lokalno invazivnejši, še posebej pri mlajših bolnikih (11, 12), katerih delež je večji kot pri bolnikih z MB (več kot polovica otrok s sPNET je mlajših od 5 let) (12). Preživetje bolnikov s sPNET je znatno slabše kot z MB. Poročajo o 30-odstotnem 5-letnem preživetju in boljšem (57-odstotnem) 5-letnem preživetju pri otrocih, starih več kot 1,5 leta (13).

V 17–30 % sPNET vznikne v pinealni regiji (12, 14), govorimo o **pinealoblastomu**. Preživetje bolnikov s pinealoblastomom je znatno boljše od preživetja bolnikov sPNET (12).

Malo je dokazov o vplivu dobre kirurške odstranitve tumorja na izid zdravljenja. Vloga kemoterapije še ni povsem jasna, vendar raziskave kažejo, da je sPNET kemosenzitivna (13, 15, 16). Zdi se, da je kraniospinalno obsevanje z dodatnim obsevanjem ležišča tumorja temelj zdravljenja sPNET in da se z manjšanjem doze kraniospinalnega obsevanja preživetje pomembno zmanjša (14). Zaradi slabega preživetja bolnikov s sPNET so vsi otroci deležni kraniospinalnega obsevanja in kemoterapije. Da bi vsaj nekoliko zmanjšali verjetnost ponovne rasti tumorja, celo majhne otroke največkrat zdravimo vsaj z lokalnim obsevanjem.

**Atipični teratoidni rabdoidni tumor (ATRT)** je redek, hudo maligni tumor s kompleksno in raznoliko histološko sliko. Zraste pretežno pri otrocih do 3. leta starosti, rabdoidni največkrat sicer v ledvici, druga najpogostejša lokacija pa je OŽ. Tu se lahko pojavlja kjerkoli vzdolž nevralne osi, najpogosteje v malih možganih, poloblah velikih možganov in v cerebelopontinem kotu. Kadar vznikne v malih možganih, ga je včasih težko razlikovati od MB.

V 10–15 % se rabdoidni tumor ledvic pojavlja v povezavi z ATRT v OŽ.

Izvorna celica, iz katere vznikne, ni znana, v njegov nastanek pa je nedvomno vpleten tumor supresorski gen hSNF5/INI1 na 22. kromosomu (17, 18).

ATRT hitro raste, pogosto diseminira znotraj OŽ in ima slabo prognozo. Potrebno je agresivno multimodalno zdravljenje.

**Ependimoblastom** je redek tumor, ki običajno zraste pri majhnih otrocih v poloblah velikih možganov (v lateralnih ventriklih). Zdi se, da vznikne iz nevro-

epitelijskih celic periventrikularnih področij. Natančna incidenca ni znana, ker so v preteklosti ta tumor pogosto opredelili kot PNET ali anaplastični ependimom. Zelo hitro raste, pogosto zaseva v leptomeninge in se dostikrat konča s smrtjo. Potrebno je agresivno zdravljenje (17, 18).

**Meduloepiteliom** je zelo redek tumor, ki vznikne v prvih petih letih življenja supra- ali infratentorialno (18).

Nevroglijske neoplazme so najpogostejše neoplazme OŽ.

**Astroцитomi** obsegajo polovico (40–55 %) tumorjev OŽ pri otrocih. Njihova incidenca skozi otroštvo je stalna. Približno polovica (53 %) jih zraste supratentorialno (1).

Po klasifikaciji WHO jih razdelimo v štiri stopnje: pilocitni astroцитom (gradus I), difuzni astroцитom (gradus II), anaplastični astroцитom (gradus III) in glioblastom (gradus IV). Astroцитome gradusov I in II uvrščamo med malomaligne gliome (angl. low grade gliomas, LGG), astroцитome gradusov III in IV pa med hudo maligne gliome (angl. high grade gliomas, HGG).

V praksi astroцитome delimo tudi na difuzne astroцитome (fibrilarni astroцитom, anaplastični astroцитom, glioblastom) in druge astroцитne tumorje (pilocitni astroцитom, pleomorfni ksantoastroцитom, subependimski gigantocelični astroцитom). Pri difuznem astroцитomu meje tumorja neostro prehajajo v zdravo možgansko tkivo; ta entiteta zajema zvezni spekter diferenciacije in gradusa (gradus II–IV). Difuzni astroцитomi, ki se pojavljajo pri otrocih, so večinoma hudo maligni (gradus III ali IV) in se najpogosteje pojavijo v možganskem deblu (18).

Drugi gliomi obsegajo do 10 % opredeljenih tumorjev OŽ. Mednje prištevamo **oligodendrogliome** in **mešane gliome** (oligoastroцитom in anaplastični oligoastroцитom). V literaturi pogosto niso nadalje opredeljeni (1).

**Oligodendrogliomi** so dobro diferencirani tumorji, ki zrastejo pretežno v možganskih poloblah pri odraslih. Pri otrocih so redki, poleg tega nekateri drugi tumorji kažejo značilnosti oligodendrogliomov in je možno, da so nekateri primeri napačno razvrščeni v to skupino. Glede na stopnjo diferenciacije jih delimo v oligodendrogliome (gradus II) in anaplastične oligodendrogliome (gradus III).

**Malo maligni gliomi** (LGG) obsegajo 30–40 % vseh primerov primarnih tumorjev OŽ, njihova letna incidenčna stopnja je 10–12 primerov na milijon otrok (19). Pojavljajo se pri otrocih vseh starosti, neredko v povezavi z nekaterimi dednimi boleznimi kot so NF-1, tuberozna skleroza in Li-Fraumenijev sindrom. LGG, zlasti optičnega živca in diencefalona, se pojavijo pri kar 5–15 % bolnikov z NF-1 (20–22) in do 50 % bolnikov z gliomom optičnih poti ima NF-1 (23, 24).

Med gliomi so pri otrocih najpogostejši **pilocitni astroцитomi**, ki največkrat vzniknejo v malih možganih, optični poti, hipotalamusu, možganskem deblu ali središčnih strukturah v globini polobel velikih možganov (v bazalnih ganglijih). Če se pilocitni astroцитom razširi znotraj OŽ, kar je redko, ga imenujemo diseminirani pilocitni astroцитom; najpogostejši je pri majhnih otrocih s tumorji hipotalamusa in kiazme (19).

Terapija izbire pri malo malignih gliomih je kirurška odstranitev, tako ob prvi diagnozi kot ob ponovitvah bolezni, razen v nekaterih jasno opredeljenih primerih, ko kirurška odstranitev (ali celo biopsija) ni indicirana. Neresektibilni gliomi optične poti z dorzalnim širjenjem pri bolnikih z NF-1 so po pravilu LGG, običajno pilocitni astroцитomi, in na CT posnetku so tipično hipodenzni. V teh primerih biopsija ni potrebna. Kadar obstaja dvom in navedeno merilo ni izpolnjeno, je indicirana vsaj biopsija tumorja (19).

Ker so LGG večinoma relativno dobro omejeni od okolnega možganskega tkiva, jih je večinoma mogoče v celoti operacijsko odstraniti. Popolna odstranitev iz polobel velikih možganov je možna v 90 %, iz malih možganov pa v 2/3 primerov (25, 26). Dodatna terapija po popolno odstranjenem LGG ni potrebna in dolgoročno preživetje dosega okoli 90 % (25, 27–31). Vendar pa tudi po popolni odstranitvi LGG lahko pri manjšem deležu bolnikov tumor znova zraste; zato je potrebno dolgoročno spremljanje.

Številne LGG zaradi njihove lokacije ni mogoče odstraniti v celoti; operacijski poseg je zato pogosto omejen na biopsijo. Dejavnikov, ki bi napovedovali, ali bo nadaljnji potek bolezni indolenten ali agresiven, ne poznamo in ni znano, ali vsi LGG prej ali slej terjajo zdravljenje. Spontana involucija je zelo redka, možna je pri bolnikih z NF-1. Pri ostalih bolnikih regresijo tumorja neredko opazimo po poprejšnji delni resekciji ali biopsiji (19). Čeprav se je pri neoperabilnih tumorjih obsevanje uveljavilo kot standardno zdravljenje, optimalno zdravljenje še vedno ni dogovorjeno. Vpliv obsevanja na preživetje in EFS ni znan in medtem ko se je pri določenih skupinah odraslih z delno odstranjenimi LGG obsevanje izkazalo za učinkovito (boljše preživetje), je vpliv obsevanja na preživetje otrok z LGG manj zanesljiv (27, 32–35). Kljub signifikantno večjemu EFS, dokazanemu v nekaterih študijah pri obsevanih bolnikih, pa obsevanje neposredno po operaciji ni prav nič izboljšalo preživetja (27, 32). Pri gliomih optične poti obsevanje pomaga stabilizirati ali celo izboljšati vid.

Da bi se pri majhnih otrocih izognili obsevanju, se je za zdravljenje pri LGG uveljavila kemoterapija, zlasti otrok z gliomi vidne poti. Dokazano je, da je s kemoterapijo mogoče kratkoročno zaustaviti rast tumorja, ni pa znan njen dolgoročni vpliv. Zato običajno merilo učinkovitosti zdravljenja, to je odziv tumorja na kemoterapijo, najverjetneje tu ni najprimernejše, primernejše je čas trajanja stabilne bolezni (24).

Ker dokazi o dolgoročni učinkovitosti adjuvantnih oblik zdravljenja pri LGG niso trdni in ker so LGG pravzaprav prej kronična kot neposredno življenje ogrožajoča bolezen (ko pridejo zelo do izraza pozni učinki zdravljenja, zlasti obsevanja ali agresivne kirurške terapije), se tudi v tistih primerih, ko tumor ni v celoti odstranjen, neposredno po operaciji večinoma ne odločimo za kakršnokoli dodatno zdravljenje, ampak le za natančno spremljanje (19). Za pooperacijsko zdravljenje se pri neoperabilnih ali delno odstranjenih LGG odločimo, le kadar jih spremljajo hudi nevrološki simptomi (npr. diencefalni sindrom, žariščni nevrološki izpadi, krči, znaki povišanega intrakranialnega pritiska), pri večjih otrocih za obsevanje, saj je verjetnost za rast tumorja med kemoterapijo pri večjih otrocih večja (24), pričakovane pozne posledice obsevanja pa manjše. Pri majhnih otrocih in pri otrocih z NF-1, pri katerih je tveganje za nastanek vaskulopatije in sekundarnih tumorjev po obsevanju večje, pa se, nasprotno, večinoma odločimo za kemoterapijo in se obsevanju skušamo izogniti ali ga vsaj odložiti.

Prognoza pri neoperabilnih LGG je bistveno slabša kot pri LGG, odstranjenih v celoti: zgodnje napredovanje bolezni je pogosto, 10-letno preživetje je 15–50-odstotno (26, 29, 31, 36–38).

**Hudo maligni gliomi** (*high grade gliomas* – HGG) so pri otrocih redki; obsegajo približno 15 % vseh primerov primarnih tumorjev OŽ. Lahko se pojavljajo v katerikoli starosti, vendar so pri majhnih otrocih izjemno redki. Maligni gliomi pri otrocih se od tistih pri odraslih precej razlikujejo; najpomembnejša značilnost je, da večinoma ne vzniknejo iz prej obstoječega LGG in večina malo malignih ne preide v hudo maligne, kar je značilno za gliome pri odraslih (18).

Med HGG prištevamo vse tumorje s histološkimi značilnostmi glialnega izvora in značilnostmi hudo maligne neoplazme – anaplastični astroцитom (gradus III), glioblastom (gradus IV), gigantocelični glioblastom (gradus IV), glioblastom s sarkomatozno komponento (gradus IV), anaplastični oligodendrogliom (gradus III), maligni oligoastroцитom (gradus III), gliosarkom (gradus IV) in gliomatosis cerebri (gradus III) (39).

Najpogosteje zrastejo supratentorialno (v poloblah velikih možganov, središčnih strukturah diencefalona (talamus, hipotalamus, III. ventrikel) ali v bazalnih ganglijah). Infratentorialni HGG so pogosto v možganskem deblu in so neredko biopsiji nedostopni; kljub temu jih zaradi pogosto značilnega videza uvrstimo med gliome (HGG) možganskega debla (39).

Klinični simptomi in znaki se pri HGG ponavadi pojavijo naglo.

HGG se lahko pojavljajo v povezavi z različnimi dednimi stanji, kot so NF-1 ali NF-2, in sindromi, kot so Li-Fraumenijev, Gorlinov, Turcotov, Taybi-Rubinsteinov, Lindauov in Bloomov (39).

Kljub agresivnemu multimodalnemu zdravljenju, vključno z operacijsko odstranitvijo tumorja, kemoterapijo in obsevanjem, ostaja prognoza pri HGG slaba. Brez specifičnega onkološkega zdravljenja je obdobje brez napredovanja bolezni 6 mesecev; podvoji se pri bolnikih, po operaciji zdravljenih z obsevanjem. Le multimodalno agresivno zdravljenje, ki zajema radikalno odstranitev tumorja, obsevanje in intenzivno kemoterapijo, je lahko uspešno, zlasti pri fokalnih kortikalnih tumorjih (40, 41).

**Ependimomi** so tretji najpogostejši tumorji OŽ (za PNET in gliomi). Pri otrocih obsegajo 6–10 % tumorjev OŽ, njihova letna incidenčna stopnja je 3 primeri na milijon. Najpogostejši so v prvih 4 letih življenja, po 8. letu starosti so redki, pri odraslih še redkejši (42).

Znani so 4 podtipi. mikropapilarni ependimom (gradus I), subependimom (gradus I), ependimom (gradus II) in anaplastični ependimom (gradus III).

**Mikropapilarni ependimom** se pojavlja pretežno v področju filum terminale, **subependimom** pa intraventrikularno, oba pretežno pri odraslih (42).

Pri otrocih se pojavljata **ependimom** in **anaplastični ependimom**, ki zraste kjerkoli v ventrikularnem sistemu možganov in spinalnem kanalu, največkrat (v 60 %) v IV. ventriku (42). Rast tumorja v cerebelopontinem kotu ali širjenje v cisterno magno govori v prid ependimoma. Zelo redko ependimom zraste ektopično, brez povezave z ventrikularnim sistemom.

Ependimomi se radi širijo znotraj likvorskega prostora in skoraj četrtina bolnikov ima ob diagnozi leptomeningealne metastaze. Kljub temu jih večina recidivira lokalno in izolirani oddaljeni relapsi so redki (do 8 %) (42).

Ependimom je pogostejši od anaplastičnega ependimoma, je pa razmejitev med obema težka, ker ni jasnih in enotnih patohistoloških razmejitenih meril in v več kot polovici primerov je uvrstitev neskladna (43). Zato tudi ni mogoče dati zanesljivih zaključkov o prognostičnem pomenu nekaterih histoloških pokazateljev, kot je stopnja anaplazije.

Zdi se, da je pomemben prognostični dejavnik starost otroka in da je 5-letno preživetje otrok z ependimomom, starih manj kot 3 ali 4 leta, slabše (12–48 % proti 55–83 %) (44–49) in da je celo v skupini malih otrok preživetje pri starejših od enega leta boljše kot pri otrocih do prvega leta starosti (5-letno preživetje prvih je 63-odstotno, pri drugih 26-odstotno) (50). Druge študije vpliva starosti na preživetje niso potrdile (43, 51). Ni zanesljivih pokazateljev o vplivu lokacije (infra- ali supratentorialne) na preživetje (42), le širjenje v cerebelopontini kot (52) ga zanesljivo slabša, najverjetneje ker je te tumorje večinoma v celoti težko odstraniti. Najpomembnejši znani prognostični dejavnik je obseg resekcije tumorja; preživetje bolnikov je boljše, če je tumor v celoti odstranjen (43, 45–47, 49, 50, 53, 54). Pri teh bolnikih znaša 5-letno preživetje 60–89 %, pri bolnikih, katerih tumor je bil odstranjen le

delno, pa 21–46 %. Le redke študije niso dokazale vpliva stopnje odstranitve tumorja na preživetje (44, 51, 55). Prognostični pomen ima le radiološka ocena pooperacijskega ostanka, ne pa ocena kirurga o stopnji resekcije (56).

Zdravljenje ependimoma je v prvi vrsti operacijsko. Ker stopnja resekcije tumorja bistveno vpliva na preživetje bolnika, skušamo tumor odstraniti v celoti, kadar je le mogoče in dovolj varno. Nekateri svetujejo zgodnjo oceno pooperacijskega ostanka; če odstranitev ni popolna predlagajo vnovično operacijo. Na žalost je popolna odstranitev pogosto zelo težka ali celo nemogoča, premnogokrat pa ni dovolj varna.

Standardno pooperacijsko zdravljenje je obsevanje (vsaj 45 Gy), ki zagotavlja boljši lokalni nadzor rasti tumorja. Ker ependimom večinoma recidivira lokalno, izolirani oddaljeni recidivi pa so redki, je večina opustila kraniospinalno obsevanje (42). Napredek obsevalnih tehnik (konformalno, stereotaktično obsevanje) omogoča rabo višjih obsevalnih doz majhnih volumnov z minimalno poškodbo okolnega tkiva, kar je posebej pomembno pri obsevanju majhnih otrok.

Zdi se, da ima manjša skupina bolnikov z ependimomom, odstranjenim v celoti, korist od odloženega obsevanja, vendar natančna merila za opredelitev te skupine niso znana. Odložitev (57) ali celo opustitev obsevanja (58) pa sta nedvomno možna pristopa k zdravljenju majhnih otrok z ependimomom.

Korist kemoterapije pri bolnikih z ependimomom ni bila nikoli dokazana; edina opravljena randomizirana študija ni pokazala, da bi poobsevalna kemoterapija izboljšala preživetje bolnikov z ependimomom (59). Tudi retrospektivne študije niso pokazale, da bi kemoterapija izboljšala preživetja ali EFS. Odziv ependimoma na kemoterapijo, tudi visokodozno, je slab (42). Kljub temu je kemoterapija standardno pooperacijsko zdravljenje malih otrok z ependimomom, ko se skušamo izogniti obsevanju ali ga vsaj odložiti. Trenutno kemoterapijo priporočajo za pooperacijsko zdravljenje malih otrok in pri bolnikih z rezidualnim tumorjem, da bi spodbudili drugo operacijo, ki naj bi popolnoma odstranila tumor. Zdi se, da je veliko vzrokov za rezistenco ependimoma na kemoterapevtike.

Na žalost se večina ependimomov ponovi, 5-letno preživetje je 36–64-odstotno, 10-letno pa 47-odstotno (42).

**Tumorji zarodnih celic** (germinativnocelični tumorji – GCT) so redke neoplazme OŽ, ki se pojavljajo z letno incidenčno stopnjo 1–3 na milijon otrok. Zrastejo v središčni črti: pinealna, selarna regija, III. ventrikel, hipotalamus, redko hrbtenjača.

Več kot polovica je benignih (teratomi). Ti so najpogostejši v pinealni regiji in jih največkrat najdemo pri novorojenčkih ali malih otrocih. Lahko so zreli

ali nezreli (vsebujejo elemente nezrele nevrogljive). Med malignimi GCT OŽ so najpogostejši germinomi, ki so največkrat supraselarno, v predelu bazalnih ganglijev ali hipotalamusa. Redkejša maligna komponenta tumorja so embrionalni karcinom in tumor rumenjakeve vrečke, še redkejši je horiokarcinom. Pogosto (v 30 %) so multifokalni, zrastejo npr. na dveh mestih hkrati (supraselarno in v pinealni regiji). V manj kot 10 % so metastatski z multifokalno prizadetostjo, največkrat znotraj ventrikularnega sistema. Lahko izločajo beljakovine – tumorske označevalce (betahorionski gonadotropin –  $\beta$ hCG in alfafetoprotein –  $\alpha$ FP), ki jih v zvišani koncentraciji najdemo v likvorju in krvi bolnika, kar je pomembno za postavitev diagnoze. Tedaj govorimo o secernirajočih GCT. Čisti teratomi in germinomi običajno nimajo markerjev (»imajo negativne markerje«), medtem ko so markerji zvišani v krvi pri približno 80 %, v likvorju pa pri več kot 60 % bolnikov z malignimi negerminomatoznimi GCT OŽ (60).

Sodobni pristop k obravnavi suma na intrakranialni GCT (anamneza, endokrini znaki, slikovne preiskave) zagovarja določitev koncentracije tumorskih markerjev, in če gre za secernirajoči tumor, zdravljenje s primarno kemoterapijo (pred operacijo). Če tumorskih markerjev ni, je standardni pristop zdravljenja kirurški, od rezultatov histološkega pregleda tkiva pa je odvisno, ali je potrebno še pooperacijsko zdravljenje (60).

V približno eni četrtini primerov teh tumorjev najdemo več kot en histološki tip. Terapijo in prognozo v teh primerih določa najbolj maligna komponenta (60).

Oblika zdravljenja pri malignih GCT in prognoza sta odvisni od histološkega podtipa (germinom ali secernirajoči GCT) in razširjenosti tumorja (lokalizirani/metastatski).

Standardno zdravljenje germinomov je kraniospinalno obsevanje. Ugotovili so, da se večina relapsov pri bolnikih z germinomi, ki so zdravljeni s kemoterapijo in fokalnim obsevanjem, pojavi v ventrikularnem sistemu (61, 62) in zdi se, da se obsevanju ventrikularnega sistema (kadar se za kraniospinalno obsevanje ne odločimo) ni mogoče izogniti. Zgolj kemoterapija (brez obsevanja) namreč ne zaustavi lokalne rasti tumorja (63). Prognoza je dobra in 5-letno preživetje okrog 90-odstotno (60).

Zdravljenje pri secernirajočih GCT (tumor rumenjakeve vrečke, horiokarcinom, embrionalni karcinom) obsega intenzivno kemoterapijo in fokalno obsevanje (v primeru lokalizirane bolezni) oziroma kraniospinalno obsevanje (v primeru metastatske bolezni). Preživetje je slabše kot pri germinomih, 30–60-odstotno (60).

**Tumorji horioidnega pleteža** zajemajo spekter neoplazem, od dobro diferenciranih papilomov (gradus I) do anaplastičnih tumorjev z minimalno epitelijsko diferenciacijo oz. karcinoma pleksusa (gradus III). Največkrat



vzniknejo v stranskih ventriklih, redkeje v III. Papilomi lahko zaradi izločanja likvorja ali obstrukcije povzročijo hidrocefalus (17, 18).

**Nevronalni in glionevronalni tumorji**, med katere uvrščamo gangliogliom (gradus I), centralni nevrocitom (gradus II), dezmoplastični infantilni gangliogliom/astrocitom (gradus I) in disembrioplastični nevroepitelijski tumor (gradus I), so redki (18).

**Pinealni parenhimski tumorji** vzniknejo iz pineocitov in obsegajo do ene četrtine primerov tumorjev, ki zrastejo v področju pinealne žleze (češarike). So različne stopnje malignosti, pineocitom (gradus II), pinealni parenhimski tumorji s srednjo stopnjo diferenciacije (gradus III), pineoblastom (gradus IV). Pineoblastomi se pretežno pojavljajo v prvem desetletju življenja in jih včasih najdemo pri bolnikih s familiarno (bilateralno) obliko retinoblastoma, t.i. trilateralni retinoblastom sindrom. Bolj diferencirani obliki se pogosteje pojavljata pri odraslih. Druge neoplazme v pinealnem področju, ki ne vzniknejo iz pineocitov, so astroцитomi, tumorji zarodnih celic in embrionalne neoplazme (18).

**Drugi opredeljeni tumorji ož** (germinativni izključeni) imajo še manjšo incidenco kot ependimomi. Večina ni malignih. Najpogostejši v tej skupini je kraniofaringeom, to je epitelijski tumor, ki zraste v predelu hipofize (iz Rathkejevega žepa). V to skupino uvrščamo tudi pinealne tumorje in meningiome (18).

## LITERATURA

1. Stiller CA, Bleyer WA. Epidemiology. In: Walker DA, Perilongo G, Punt JAG, Taylor RE, editors. Brain and spinal tumors of childhood. 1<sup>st</sup> ed. London: Arnold, 2004: 35–49.
2. Kleihues P, Cavanee WK. Pathology and genetics of tumours of the nervous system. Lyon: IARC Press, 2000.
3. Kühl J, Doz F, Taylor RE. Embryonic tumors. In: Walker DA, Perilongo G, Punt JAG, Taylor RE, editors. Brain and spinal tumors of childhood. 1<sup>st</sup> ed. London: Arnold, 2004: 314–30.
4. Thomas PR, Deutsch M, Kepner JL, Boyett JM, Krischer J, Aronin P, et al. Low-stage medulloblastoma: final analysis of trial comparing standard dose with reduced-dose neuraxis irradiation. J Clin Oncol 2000; 18: 3004–11.
5. Bailey CC, Gnekow A, Wellek S, Jones M, Round C, Brown J, et al. Prospective randomised trial of chemotherapy given before radiotherapy in childhood medulloblastoma. International society of pediatric oncology (SIOP) and the (German) Society of pediatric oncology (GPO): SIOP II. Med Pediatr Oncol 1995; 25: 166–78.
6. Packer RJ, Goldwein J, Nicholson HS, Vezina LG, Allen JC, Ris MD, et al. Treatment of children with medulloblastomas with reduced-dose craniospinal radiation therapy and adjuvant chemotherapy: a Children's Cancer Group study. J Clin Oncol 1999; 17: 2127–36.
7. Bourne JP, Geyer R, Berger M, Griffin B, Milstein J. The prognostic significance of post-operative residual enhancement on CT scan in pediatric patients with medulloblastoma. J Neurooncol 1992; 14: 263–70.

8. Packer RJ, Sutton LN, Elterman R, Lange B, Goldwein J, Nicholson HS. Outcome for children with medulloblastoma treated with radiation and cisplatin, CCNU and vincristine chemotherapy. *J Neurosurg* 1994; 81: 690–8.
9. Kortmann RD, Kühl J, Timmermann B, Mittler U, Urban C, Budach V, et al. Postoperative neoadjuvant chemotherapy before radiotherapy as compared to immediate radiotherapy followed by maintenance chemotherapy in the treatment of medulloblastoma in childhood: results of the German prospective randomized trial HIT '91. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 46: 269–79.
10. Zeltzer PM, Boyett JM, Finlay JL, Albright AL, Rorke LB, Milstein JM, et al. Metastasis stage, adjuvant treatment and residual treatment are prognostic factors for medulloblastoma in children: conclusions from the Children's cancer group 921 randomized phase III study. *J Clin Oncol* 1999; 17: 832–45.
11. Dirks PB, Harris L, Hoffman HJ, Humphreys RP, Drake JM, Rutka JT. Supratentorial primitive neuroectodermal tumors in children. *J Neurooncol* 1996; 29: 75–84.
12. Cohen BH, Zeltzer PM; Boyett JM, Geyer JR, Allen JC, Finlay JL, et al. Prognostic factors and treatment results for supratentorial primitive neuroectodermal tumors in children using radiation and chemotherapy. A children's cancer group randomized trial. *J Clin Oncol* 1995; 13: 1687–96.
13. Kühl J, Müller HL, Berthold F, Kortmann RD, Deinlein F, Maass E, et al. Preradiation chemotherapy of children and young adults with malignant brain tumors: results of the German pilot trial HIT '88/'89. *Klin Paediatr* 1998; 210: 227–33.
14. Timmermann B, Kortmann RD, Kühl J, Meisner C, Dieckmann K, Pietsch T, et al. Role of radiation therapy in the treatment of supratentorial PNET in childhood: results of the prospective German brain tumor trials HIT '88/'89 and HIT '91. *J Clin Oncol* 2002; 20: 842–9.
15. Pendergrass TW, Milstein JM, Geyer JR, Mulne AF, Kosnik EJ, Morris JD, et al. Eight drugs in one day chemotherapy for brain tumors: experience in 107 children and rationale for preirradiation chemotherapy. *J Clin Oncol* 1987; 5: 1221–31.
16. Cohen BH, Packer RJ. Chemotherapy for medulloblastomas and primitive neuroectodermal tumors. *J Neurooncol* 1996; 29: 55–68.
17. Michalsky A, Garré ML. Infant brain tumors. In: Walker DA, Perilongo G, Punt JAG, Taylor RE, editors. *Brain and spinal tumors of childhood*. 1<sup>st</sup> ed. London: Arnold, 2004: 359–69.
18. Giangaspero F, Wiestler OD. Pathology and molecular classification. In: Walker DA, Perilongo G, Punt JAG, Taylor RE, editors. *Brain and spinal tumors of childhood*. 1<sup>st</sup> ed. London: Arnold, 2004: 80–95.
19. Gnekow AK, Packer RJ, Kortmann RD. Astrocytic tumors, low grade: general considerations. In: Walker DA, Perilongo G, Punt JAG, Taylor RE, editors. *Brain and spinal tumors of childhood*. 1<sup>st</sup> ed. London: Arnold, 2004: 245–58.
20. Riccardi V. Neurofibromatosis: past, present and future. *N Engl J Med* 1991; 324: 1283–5.
21. Lewis G, Gerson L, Axelson K, Riccardi V, Whiford R. Von Recklinghausen neurofibromatosis II. Incidence of optic gliomata. *Ophthalmology* 1984; 91: 929–35.
22. Vinchon M, Soto-Ares G, Ruchoux M, Dhellemmes P. Cerebellar gliomas in children with NF-1: pathology and surgery. *Childs Nerv Syst* 2000; 16: 417–20.
23. Capelli G, Grill J, Raquin M, Pierre-Kahn A, Lellouch-Tubiana A, Terrier-Lacombe MJ, et al. Long-term follow up of 69 patients treated for optic pathway tumours before the chemotherapy era. *Arch Dis Child* 1998; 79: 334–8.
24. Packer R, Ater J, Allen J, Phillips P, Geyer R, Nicholson HS, et al. Carboplatin and vincristine chemotherapy for children with newly diagnosed progressive low-grade gliomas. *J Neurosurg* 1997; 86: 747–54.

25. Hirsch JF, Rose C, Pierre Kah A, Pfister A, Hope Hirsch E. Benign astrocytic and oligodendrocytic tumors of the cerebral hemispheres in children. *J Neurosurg* 1989; 70: 586–72.
26. Smoots D, Geyer J, Lieberman D, Berger M. Predicting disease progression in childhood cerebellar astrocytoma. *Child Nerv Syst* 1998; 14: 636–48.
27. Pollack I, Claassen D, Al-Shboul Q, Janosky J, Deutsch M. Low-grade gliomas of the cerebral hemispheres in children: an analysis of 71 cases. *J Neurosurg* 1995; 82: 536–47.
28. West C, Gattamaneni R, Blair V. Radiotherapy in the treatment of low grade astrocytomas I. A survival analysis. *Child Nerv Syst* 1995; 11: 438–42.
29. Campbell J, Pollack I. Cerebellar astrocytomas in children. *J Neuro Oncol* 1996; 28: 223–31.
30. Gjerris F, Klinken L. Long term prognosis in children with benign cerebellar astrocytoma. *J Neurosurg* 1978; 49: 179–84.
31. Pencalet P, Maixner W, Sainte-Rose C, Lellouch-Tubiana A, Cinalli G, Zerah M, et al. Benign cerebellar astrocytomas in children. *J Neurosurg* 1999; 90: 265–73.
32. Forsyth P, Shaw E, Scheithauer B, O'Fallon J, Layton DJ, Katzman J. Supratentorial pilocytic astrocytomas. A clinicopathologic, prognostic and flow cytometric study of 51 patients. *Cancer* 1993; 72: 1335–42.
33. Jenkin D, Angyalfi S, Becker L, Berry M, Buncic R, Chan H, et al. Optic glioma in children: surveillance, resection or irradiation? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 25: 215–25.
34. Shaw E, Dumas-Duport C, Scheithauer B, Gilbertson DT, O'Fallon JR, Earle JD, et al. Radiation therapy in the management of low-grade supratentorial astrocytomas. *J Neurosurg* 1989; 70: 853–61.
35. Shibamoto Y, Kitakabu Y, Takahashi M, Yamashita J, Oda Y, Kikuchi H, et al. Supratentorial low-grade astrocytoma. Correlation of computed tomography findings with effect of radiation therapy and prognostic variables. *Cancer* 1993; 72: 190–5.
36. Garvey M, Packer R. An integrated approach to the treatment of chiasmatic-hypothalamic gliomas. *J Neurooncol* 1996; 28: 167–83.
37. Hoffman H, Soloniuk D, Humphreys R, Drake JM, Becker LE, De Lima BO, et al. Management and outcome of low-grade astrocytomas of the midline in children: a retrospective review. *Neurosurgery* 1993; 33: 964–71.
38. Sutton L, Molloy P, Sernyak H, Goldwein J, Phillips PL, Rorke LB, et al. Long-term outcome of hypothalamic/chiasmatic astrocytomas in children treated with conservative surgery. *J Neurosurg* 1995; 83: 583–9.
39. Wolff JE, Chastagner P. In: Walker DA, Perilongo G, Punt JAG, Taylor RE, editors. *Brain and spinal tumors of childhood*. 1<sup>st</sup> ed. London: Arnold, 2004: 277–90.
40. Klein R, Molenkamp G, Sorensen N, Roggendorf W. Favourable outcome of giant cell glioblastoma in a child. Report of an 11– year survival period. *Childs Nerv Syst* 1998; 14: 288–91.
41. Scott JN, Rewcastle NB, Brasher PM. Which glioblastoma multiforme patient will become a long-term survivor? A population-based study. *Ann Neurol* 1999; 46: 183–8.
42. Kulkarni AV, Bouffet E, Drake JM. Ependymal tumors. In: Walker DA, Perilongo G, Punt JAG, Taylor RE, editors. *Brain and spinal tumors of childhood*. 1<sup>st</sup> ed. London: Arnold, 2004: 331–44.
43. Robertson P, Zeltzer P, Boyett J, Rorke LB, Allen JC, Geyer JR, et al. Survival and prognostic factors following radiation therapy and chemotherapy for ependymomas in children; a report of the Children's Cancer Group. *J Neurosurg* 1998; 88: 695–703.
44. Goldwein J, Leahy J, Packer R, Sutton LN, Curran WJ, Rorke LB, et al. Intracranial ependymomas in children. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 19: 1497–502.

45. Nzar G, Hoffmann H, Becker L, Jenkin D, Humphreys R, Hendrick E. Infratentorial ependymomas in childhood: prognostic factors and treatment. *J Neurosurg* 1990; 72: 408–17.
46. Rousseau P, Habrand J, Sarrazin D, Kalifa C, Terrier-Lacombe MJ, Rekecewicz C, et al. Treatment of intracranial ependymomas of children: review of a 15-year experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 28: 381–6.
47. Sutton L, Goldwein J, Perilongo G, Lang B, Schut L, Rorke L, et al. Prognostic factors in childhood ependymomas. *Pediatr Neurosurg* 1990; 16: 57–65.
48. Goldwein J, Corn B, Finlay J, Packer R, Rorke L, Schut L. Is craniospinal irradiation required to cure children with malignant (anaplastic) intracranial ependymomas? *Cancer* 1991; 67: 2766–771.
49. Pollack J, Gerszten P, Martinez A, Lo KH, Shultz B, Albright AL, et al. Intracranial ependymomas of childhood: long-term outcome and prognostic factors. *Neurosurgery* 1995; 37: 655–66.
50. Duffner P, Krischer J, Sanford R, Horowitz ME, Burger PC, Cohen ME, et al. Prognostic factors in infants and very young children with intracranial ependymomas. *Pediatr Neurosurg* 1998; 28: 215–22.
51. Salazar O, Castro-Vita H, Van-Houtte P, Rubin P, Aygun C. Improved survival of cases with intracranial ependymoma after radiation therapy. Late reports and recommendations. *J Neurosurg* 1983; 59: 652–9.
52. Ikezaki K, Matsushima T, Inoue T, Yokohama N, Kaneko Y, Fukui M. Correlation of micro-anatomical localization with postoperative survival in posterior fossa ependymomas. *Neurosurgery* 1993; 32: 38–44.
53. Papadopoulos D, Giri S, Evans R. Prognostic factors and management of intracranial ependymomas. *Anticancer Res* 1990; 10: 689–92.
54. Vanuytsel L, Bessel E, Ashley S, Bloo H, Brada M. Intracranial ependymoma: long-term results of a policy of surgery and radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 23: 313–9.
55. Shaw E, Evans R, Scheithauer B, Ilstrup D, Earle J. Postoperative radiotherapy of intracranial ependymoma in pediatric and adult patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987; 13: 1457–62.
56. Healey E, Barnes P, Kupsky W, Scott RM, Sallan SE, Black PM, et al. The prognostic significance of postoperative residual tumor in ependymoma. *Neurosurgery* 1991; 28: 666–71.
57. Duffner P, Horowitz M, Krischer J, Friedman HS, Burger PC, Cohen ME, et al. Postoperative chemotherapy and delayed radiation in children less than three years of age with malignant brain tumors. *N Engl J Med* 1993; 328: 1725–31.
58. Grill J, LeDeley M, Garambelli D, Raquin MA, Couanet D, Pierre-Kahn A, et al. Postoperative chemotherapy without irradiation for ependymoma in children under 5 years of age: a multicenter trial of French Society of Pediatric Oncology. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1288–96.
59. Evans A, Anderson J, Lefkowitz-Boudreaux I, Finlay J. Adjuvant chemotherapy of childhood posterior fossa ependymoma: cranio-spinal irradiation with or without adjuvant CCNU, vincristine, and prednisone: a Children's Cancer Group study. *Med Pediatr Oncol* 1996; 27: 8–14.
60. Calaminus G, Garré ML. Germ-cell tumors of the central nervous system. In: Walker DA, Perilongo G, Punt JAG, Taylor RE, editors. *Brain and spinal tumors of childhood*. 1<sup>st</sup> ed. London: Arnold, 2004: 345–56.
61. Cefalo G, Gianni MC, Lombardi F, Fossati-Bellani F. Intracranial germinoma: does a cisplatinum-based chemotherapeutic regimen permit to avoid whole CNS irradiation. *Med Pediatr Oncol* 1995; 25: 303.

62. Alapetite C, Carrie C, Brisse E, Thiesse P, Habrand JL, Cuilliere JC, et al. Patterns of relapse following focal irradiation for intracranial germinoma. Critical review of TGM-TC90-SFOP protocol. *Med Pediatr Oncol* 2001; 37: 249.
63. Balmaceda C, Heller G, Rosenblum M, Diez B, Villablanca JG, Kellie S, et al. Chemotherapy without irradiation – a novel approach for newly diagnosed CNS germ cell tumors: results of an international cooperative trial. The first international central nervous system germ cell tumor study. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2908–15.

# 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. Zraven 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 (nefrektomija) 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-MYCN, 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 mehkih 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.

# RAK REPRODUKTIVNIH ORGANOV

Vladan Rajić

## UVOD

Tumorji v medenici lahko izvirajo iz genitourinarnega trakta, gonad, mehkih tkiv ali kosti. Ocenjujejo, da je 65–80 % tumorjev jajčnika benignih. Malignih tumorjev jajčnika je sicer za 1–2 % vseh malignih tumorjev otrok in mladostnikov. Maligni tumorji jajčnika izvirajo v 60–90 % iz germinativnih celic, v 10–12 % iz stromalnih, v 5–10 % pa iz epiteljskih celic. Maligni tumorji testisov obsegajo 1–2 % vseh primerov malignih tumorjev otrok in mladostnikov in 2–3 % vseh primerov solidnih malignih tumorjev pri dečkih in mladostnikih. V 70–90 % izvirajo iz germinativnih celic, 10–30 % pa je stromalnih tumorjev, gonadoblastomov in infiltracij testisov pri levkemijah in limfomih (1, 2).

## EMBRIOGENEZA IN HISTOGENEZA TUMORJEV GONAD

Prevladuje mnenje, da tumorji germinativnih celic izvirajo iz skupne praspolnih celic. Čeprav je spol zarodka genetsko določen že ob oploditvi, se gonade ne razlikujejo vse do 7. tedna razvoja. Gonadi se najprej pojavita kot spolna (gonadna) grebena, ki nastaneta s proliferacijo celomskega epitelijskega kondenzacije okoli ležečega mezenhima. Praspolne celice nastajajo med entodermalnimi celicami stene rumenjakevega mehurčka v 4. tednu razvoja. Z ameboidnim gibanjem nato potujejo vzdolž dorzalnega mezenterija spodnjega dela črevesja. V primitivno gonado pripotujejo v začetku 5. tedna in vdrejo v spolni greben v 6. tednu razvoja.

Gibanje posredujeta receptor *c-kit*, ki je tudi na praspolnih celicah, in njegov ligand (*faktor matičnih celic*). Slednji usmerja gibanje praspolnih celic od rumenjakevega mehurčka do spolnega grebena. Motnje v omenjenem gibanju so najverjetneje vzrok za nastanek zunajgonadnih tumorjev germinativnih celic.

Ko prispejo v spolni greben, je razvoj praspolnih celic (od 7. tedna naprej) odvisen od spola zarodka. Razvoj moških spolovil spodbuja beljakovina, katere zapis je na kromosomu Y (testis determinirajoči faktor); ženska spolovila pa nastajajo, ko te beljakovine ni (3, 4).

Gonade torej vsebujejo tri vrste celic, iz katerih lahko izhajajo tumorji: germinativne celice, celice kličnih povezok (izhodišče stromalnih tumorjev) in celomski epitelij, ki obdaja jajčnike (izhodišče tumorjev epitelijskega tipa).

Natančna histološka opredelitev tumorjev je ključna za načrtovanje zdravljenja. Tabela 1 kaže histološko razdelitev gonadnih in zunajgonadnih tumorjev pri otrocih in mladostnikih (5).

*Tabela 1. Histološka razdelitev gonadnih in zunajgonadnih tumorjev pri otrocih in mladostnikih (5).*

Ovarijski	Testikularni
Germinativnih celic Teratom zreli (solidni, cistični) nezreli s komponento malignega germinativnega tumorja s komponento malignegasomatskega tumorja (skvamozni karcinom, glioblastom, itd.) Disgerminom entodermalni sinusni tumor (tumor rumenjakeve vrečke) embrionalni karcinom mešani maligni tumor germinativnih celic horiokarcinom gonadoblastom poliembrion Negerminativni tumorji Epitelijski (serozni, mucinozni) Stromalni tumorji kličnih povezokv (granulozni, Sertoli-Leydig, mešani)	Germinativnih celic Entodermalni sinusni tumor (tumor rumenjakeve vrečke) Embrionalni karcinom Teratom Teratokarcinom Gonadoblastom Drugi (seminom, horiokarcinom, mešani maligni tumor germinativnih celic) Negerminativni tumorji Stromalni tumorji kličnih povezokv (Sertolijevih in Leydigovih celic) <b>Zunajgonadni</b> Teratom (sakralni, mediastinalni, retroperitonealni, pinealni, itn.) ± entodermalni sinusni tumor ± embrionalni karcinom

## TUMORJI JAJČNIKA

### Tumorji germinativnih celic

**Zreli teratom** je najpogostejši tumor germinativnih celic pri pediatričnih bolnikih. Sicer je benignen in se pojavlja v 38,6 % vseh primerov tumorjev jajčnika. Skoraj v 100 % je enostranski. Zdravilni ukrep je ooforocistektomija, pri kateri se poskuša ohraniti čim več neprizadetega tkiva jajčnika. Izjemoma, in sicer ob zapletih, kot sta torzija in ruptura prizadetega jajčnika, ali če je tumor velikanski in prerašča tkivo jajčnika, je umestna ooforektomija (5–7).

**Nezreli teratom** je hudo maligni tumor predpubertetnih otrok, povprečno starih 11 let, in ga najdemo v 11 % vseh primerov tumorjev germinativnih celic. Kljub temu da sta klinična slika in izvid slikovne preiskave lahko podobna tistima pri zrelem teratomu, je klinični potek povsem drugačen. Začetnemu kirurškemu zdravljenju, katerega cilj je čim večja odstranitev s tumorjem prizadetega tkiva (celo enostranska salpingooforektomija), se pridruži še kemoterapija s kombinacijo raznih zdravil (vinkristin, aktinomycin D, ciklofosamid, metotreksat). Nezreli teratom je relativno neobčutljiv na obsevalno zdravljenje. Brez agresivnega zdravljenja je umrljivost zelo velika, kar 75-odstotna (5, 7, 8).

**Disgerminom** je diagnoza v 16 % vseh primerov tumorjev germinativnih celic in v 11 % vseh tumorjev jajčnikov pri otrocih in mladostnikih. Je malo maligni, v do 20 % obojestranski in hormonsko neaktiven, če le ne vsebuje mešanih germinativnih tumorskih celic, kot so npr. celice horioepitelioma. Povprečna starost bolnikov ob diagnozi je 22 let. Nekateri histološki znaki – izrazita atipija celic, množične mitoze, nikakršna infiltracija tumorja z levkociti – so slabi napovedni dejavniki. Tumor lahko zgodaj zaseva v regionalne bezgavke (retroperitonealne in paraaortalne, pozneje tudi v mediastinalne in supraklavikularne) pa tudi v jetra in pljuča. Zdravljenje je predvsem kirurško in obsevalno, kombinirano lahko še s kemoterapijo (cisplatin) (5, 7–9, 14).

**Embrionalni karcinom** obsega 8 % vseh primerov tumorjev germinativnih celic. Povprečna starost ob diagnozi je 14 let. Najpogosteje se pokaže z akutno bolečino v trebuhu ali kot tipna masa v trebuhu. Ker tumor vsebuje celice, ki so zelo podobne sinciotrofoblastnim, sta ravni  $\beta$ -hCG in  $\alpha$ -feto-proteina zvišani in ju lahko uporabljamo kot tumorska markerja. Zaznavni so naslednji klinični znaki hormonske aktivnosti tumorja: prezgodnja puberteta, hirzutizem in amenorea. Najpogosteje je enostranski, vendar se lahko širi v peritonej in zaseva v regionalne bezgavke, pljuča in jetra. Kljub kirurškemu zdravljenju je preživetje le 50-odstotno, kar je posledica mikroskopskih zasevkov. Nekateri onkološki centri priporočajo dodatno zdravljenje s kemoterapijo na osnovi cisplatina (5, 10, 13, 14).

**Entodermalni sinusni tumor (tumor rumenjakeve vrečke)** je najbolj agresiven tumor germinativnih celic. Povprečna starost bolnikov ob diagnozi je 19 let. Skoraj pri vseh je zvišan nivo  $\alpha$ -fetoproteina. Najpogosteje se tumor pokaže z akutno bolečino v trebuhu ali kot tipna masa v trebuhu. Zelo hitro se lahko regionalno razrašča in zaseva v bezgavke, pljuča ali jetra, redko v kosti. Po uvedbi kemoterapije, zasnovane na cisplatinu, se je ob kirurškem in radioterapevtskem zdravljenju preživetje povzpelo na do 80 % (5, 7, 15).

**Horiokarcinom** je izredno redek, a običajno smrtonosen, z lastnostma hitre rasti in zelo zgodnjega zasevanja (v pljuča, jetra in možgane). Izloča

$\beta$ -hCG in se klinično lahko kaže s prezgodnjo puberteto. Gestacijski horio-karcinom je odziven na terapijo z metotreksatom, negestacijska oblika pa slabše, zato je tudi prognoza slabša (2, 5, 8).

**Gonadoblastom** je redek tumor, zgrajen iz germinativnih in stromalnih celic. Najpogosteje nastane pri najstnicah in pri bolnikih z gonadno disge-nezo XY ali, vendar redkeje, pri bolnicah z mozaicizmom 45, X0/46, XY (bolnice s Turnerjevim sindromom) (2, 5).

**Stromalni tumorji ključnih povezokv** so skupina tumorjev, ki izhajajo iz ne-germinativnih celic jajčnika, in sicer granuloznih, Sertolijevih ali Laydigovih celic. Več kot polovica tumorjev iz te skupine je hormonsko aktivna. Tumorji granuloznih celic se lahko pokažejo kot izoseksualna prezgodnja puberteta. Tumorji Sertolijevih-Leydigovih celic izločajo androgene, ki pri ženskah po-vzročajo klinično sliko androgenizacije (2, 5, 8, 9).

## **MALIGNI TUMORJI VULVE IN VAGINE**

Med primeri malignih tumorjev vulve in vagine prevladujejo sarkomi, in sicer embrionalni rabdomiosarkom nožnice, redkejši so adenokarcinomi in še redkejši skvamoznocelični karcinomi. Terapija je kombinirana (kirurška, radioterapija in kemoterapija) (1, 2).

## **MALIGNI TUMORJI MATERNIČNEGA VRATU IN TELESA**

Karcinom materničnega vratu je v otroštvu izjemno redek, v materničnem telesu pa se pojavlja embrionalni rabdomiosarkom (1, 2, 5).

## **TESTIKULARNI TUMORJI**

Testikularni tumorji so redki in jih je za 2–3 % vseh solidnih malignih tumorjev pri dečkih in mladostnikih (2, 5). Glavni nevarnostni dejavnik zanje je nespuščeni testis (le-ta zveča ogroženost za kar 10–50-krat). Poročajo, da kar v 85 % nespuščenih testisov najdejo patološke histološke spremembe v zgradbi germinativnih, tubularnih ali Sertolijevih celic. 8–22 % nespuščenih testisov v trebušni votlini prispeva 45 % vseh malignih testikularnih tumorjev. Značilno je, da sta najpogostejša tipa tumorja pri nespuščenih testisih semi-nom in embrionalni karcinom, ki se pojavljata povprečno v starosti 30–40 let. Zaradi tega se priporoča orhidopeksija zgodaj v otroštvu, in sicer med 6. in 18. mesecem starosti (16, 17). V 70–90 % primerov gre za tumorje germi-nativnih celic. Dve tretjini primerov germinativnih tumorjev pripadata entoder-malnemu sinusnemu tumorju (tumorju rumenjakeve vrečke), v manjšem deležu pa gre tudi za teratom. Klinično se tumor kaže kot nepravilna



skrotalna masa, pri kateri poskus transiluminacije ne uspe, razen ko tumor spremlja reaktivna hidrocela (v 20 %). Tumorji zasevajo v bezgavke (retroperitonealne in mediastinalne). V diagnostični obdelavi je obvezna določitev ravni tumorskih označevalcev  $\beta$ -hCG in  $\alpha$ -fetoproteina. V tabeli 2 so prikazane klinične značilnosti pediatričnih tumorjev testisa (2, 5, 18).

*Tabela 2. Klinične značilnosti pediatričnih tumorjev testisa.*

Vrsta tumorja	Povprečna starost (leta)	Pogostost (%)	Značilnosti
Entodermalni sinusni tumor (tumor rumenjakove vrečke)	2	26	najpogostejši maligni tumor testisa; označevalec: $\alpha$ -fetoprotein; 85 % je stadij I; kemoterapija je rezervirana za napredovale stadije ali ponovitev bolezni
Teratom	3	24	slaba diferenciacija brez vpliva na maligni potek; kirurško zdravljenje pogosto zadošča
Embrionalni karcinom	pozna najstniška	20	redko pri mlajših otrocih; $\alpha$ -fetoprotein $\pm$ $\beta$ -hCG; kombinirano zdravljenje (kirurško, radioterapija in kemoterapija)
Teratokarcinom	pozna najstniška	13	v 80 % stadij I; 75-odstotno preživetje po kirurškem zdravljenju; bolnika z napredovalo boleznijo se zdravi s kombinirano terapijo
Gonadoblastom	5–10	< 1	pridružene motnje v spolnem razvoju; obojestranski pojav v 30 %; obojestranska gonadektomija je terapija izbire
Drugi (seminom, mešani tumor germinativnih celic, horiokarcinom)	posamezni primeri	16	redko pri otrocih

**Entodermalni sinusni tumor (tumor rumenjakove vrečke)** Je najpogostejši maligni tumor testisa. Otroška oblika tumorja je za razliko od oblike pri odraslih histološko opisana kot »čista«, kar pomeni, da vsebuje samo eno maligno komponento (pri odraslih je malignih komponent več). Preživetje se je izboljšalo, potem ko so radikalni orhidektomiji pridružili še retroperitonealno limfadenektomijo. Po radikalni orhidektomiji bolnike spremljamo

z določanjem  $\alpha$ -fetoproteina ter z občasnimi slikovnimi preiskavami trebuha in prsnega koša. Otroci, pri katerih je ugotovljena napredovala bolezen, potrebujejo postoperativno kemoterapijo, ki naj bi vsebovala cisplatin, vinblastin in bleomicin (5, 16, 18, 19).

## LITERATURA

1. Young JL, Ries LJ, Silvelberg E, Horm JW, Miller RW. Cancer incidence, survival and mortality for children younger than age 15 years. *Cancer* 1986; 58: 598–603.
2. Breen JL, Bonamo JF, Maxson WS. Genital tract tumors in children. *Ped Clin N Am* 1981; 28: 355–67.
3. Strohmeyer T, Reese D, Press M, Ackermann R, Hartmann M, Slamon D. Expression of the C-kit proto-oncogene and its ligand stem cell factor (SCF) in normal and malignant human testicular tissue. *J Urol* 1995; 153: 511–4.
4. Lamb DJ. Growth factors and testicular development. *J Urol* 1993; 150: 583–7.
5. Cushing B, Perlman EJ, Marina NM, Castleberry RP. Germ cell tumors. In: Pizzo PA, Poplack DG, editors. *Principles and practice of pediatric oncology*. 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins, 2005: 1116–38.
6. Siegel MJ. Pelvic tumors in childhood. *Radiol Clin N Am* 1997; 35: 1455–75.
7. Ulbright TM. Gonadal teratomas: a review and speculation. *Adv Anat Pathol* 2004; 11: 10–23.
8. von Allmen D. Malignant lesions of the ovary in childhood. *Sem Ped Surg* 2005; 14: 100–5.
9. La Vecchia C, Draper GJ, Franceschi S. Childhood nonovarian female genital tract cancers in Britain, 1962–1978. Descriptive epidemiology and long-term survival. *Cancer* 1984; 54: 188–92.
10. Lara-Torre E. Ovarian neoplasias in children. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2002; 13: 47–52.
11. Morowitz M, Huff D, von Allmen D. Epithelial ovarian tumors in children: a retrospective analysis. *J Pediatr Surg* 2003; 38: 331–5.
12. Cangir A. Malignant genital tract tumors in children. *Curr Probl Cancer* 1986; 10: 301–41.
13. Merras-Salmio L, Vettenranta K, Mottonen M, Heikinheimo M. Ovarian granulosa cell tumors in childhood. *Pediatr Hematol Oncol* 2002; 19: 145–56.
14. Stern JW, Bunin N. Prospective study of carboplatin-based chemotherapy for pediatric germ cell tumors. *Med Pediatr Oncol* 2002; 39: 163–7.
15. Marina N, Fontanesi J. Treatment of childhood germ cell tumors: review of the St. Jude experience from 1979 to 1988. *Cancer* 1992; 70: 2568–74.
16. Young R, Scully R. Germ cell tumors: nonseminomatous tumors, occult tumors, effects of chemotherapy in testicular tumors. Chicago: ASCP Press, 1990: 37.
17. Giwercman A, Grinsted J, Hansen B, Jensen OM, Skakkebaek NE. Testicular cancer risk in boys with maldescended testis: a cohort study. *J Urol* 1987; 138: 1214–6.
18. Ross JH, Rybick L, Kay R. Clinical behavior and contemporary management algorithm for prepubertal testis tumors: a summary of the Prepubertal testis tumor registry. *J Urol* 2002; 168: 1678–9.
19. Schlatter M, Rescorla F, Giller R, Cushing B, Vinocur C, Colombani P. Excellent outcome in patients with stage I germ cell tumors of the testes: a study of the Children's Cancer Group/Pediatric Oncology Group. *J Pediatr Surg* 2003; 38:
20. Rogers PC, Olsen TA, Cullen JW, Billmire DF, Marina N, Rescorla F, et al. Treatment of children and adolescents with stage II testicular and stage I/II ovarian malignant germ cell tumors: a Pediatric Intergroup study (POG 9048/CCG 8891). *J Clin Oncol* 2004; 22: 3563–9.

# OTROK Z RAKOM IN DRUŽINA

*Martina Bürger-Lazar*

## KO JE DIAGNOZA POTRJENA

Postavljanje diagnoze je za družino najbolj stresno obdobje v procesu zdravljenja raka. Onkološka bolezen v družini zelo spremeni tok življenja in lahko ogrozi družinsko integriteto. Prilagoditev družinskih članov na nove okoliščine je precej odvisna od njihovih siceršnjih medsebojnih odnosov in preteklih izkušenj, povezanih z rakom.

Starši se lahko odzovejo s šokom, jezo, sovražnostjo, zanikanjem, žalostjo, depresijo, nezaupanjem in občutki krivde (1). Po potrditvi diagnoze se čustveni odzivi lahko še okrepijo. Starši pogosto še upajo, da so se zdravniki zmotili. Ob začetnem pogovoru z zdravnikom si po navadi zapomnijo tiste informacije, ki so v danem trenutku najmanj pomembne. Pogosto se sprašujejo, "zakaj mi, zakaj moj otrok, zakaj sedaj?". Navadno imajo občutek, da so na neki način odgovorni za otrokovo bolezen. Vzroke iščejo v škodljivih dejavnikih okolja, v prehrani, stresu, dednosti in tudi v prenatalnih škodljivih vplivih. Nekateri imajo občutek, da jim v vlogi staršev ni uspelo (2). Takšno stanje lahko traja do nekaj tednov.

V tem obdobju je zelo pomemben prvi stik staršev z bolnišničnim osebjem. Starši morajo imeti možnost, da izrazijo svoj strah, svoja čustva, obup, krivdo in izrečejo tudi iracionalne misli. Ob stresu se izrazijo razni obrambni mehanizmi. Da bi se izognili pretiranemu občutku krivde, starši včasih obtožujejo drug drugega ali zdravstveno osebje. V takšnih situacijah bi morali zdravstveni delavci prepoznati znake slabše prilagoditve in ponuditi staršem razumevanje ter empatijo.

## REORGANIZACIJA DRUŽINSKEGA ŽIVLJENJA

V okviru družinske sistemske teorije gledamo na družino kot na sistem, ki je med seboj povezan. Vsaka sprememba dela sistema deluje na ostale dele in na sistem kot celoto. Življenje ogrožajoča bolezen resno vpliva tako na bolnika kot na vse ostale člane družine.

Zaradi bolezni in zdravljenja se morajo člani družine prilagoditi spremenjenim pravilom in vlogam. Navadno se v družini spremeni sistem vrednot, ciljev in pričakovanj glede prihodnosti. Naloga družine je ponovna vzpostavitev ravnotežja v lastnem sistemu.

Med zdravljenjem je eden od staršev, običajno mati, na bolniškem dopustu, tako da je v času hospitalizacij lahko z bolnim otrokom. To je otroku v veliko

oporo pri prenašanju in premagovanju težav med zdravljenjem. Hkrati pa se mati čuti krivo in nemočno, ko ostale otroke prepusti v popolno oskrbo možu, starim staršem, včasih tudi prijateljem ali celo sosedom. V eni od raziskav so pri 30 % mater otrok z levkemijo opazili tesnobo, nezmožnost sprostitve, nespečnost in napade panike. Pri enakem deležu mater so opazili tudi depresivnost, ki se je kazala kot stalna žalost, jokavost, pomanjkanje energije, slabša koncentracija, izguba teka in motnje spanja (2).

V času hospitalizacije so sicer najbolj opazne stiske matere, prevečkrat pa pozabimo na strah, občutke krivde, žalost in jezo očeta. Ta prevzame skrb za ostale otroke, nadaljuje svoje delo in domača opravila, v mislih pa se kar naprej vrača k bolnemu otroku in ves čas preži za informacijami o njegovem stanju.

Starši prepogosto postavijo svoje želje, občutke in interese na zadnje mesto. Menijo, da nimajo pravice do lastne sprostitve. Čutijo se krivi, če neprestano ne mislijo na bolnega otroka. Navadno zmanjšajo pomen lastnih potreb, materialnih dobrin in partnerskega odnosa.

Sorojenci bolnega otroka se večkrat počutijo osamljeni, odrinjeni in zapuščeni. Nekateri imajo celo čustvene, vedenjske ali telesne težave, ki se lahko kažejo kot občutek krivde, jeza, upad učne uspešnosti, glavoboli, trebušne bolečine ipd.

V raziskavah se je potrdilo, da so reakcije v družini dvojne narave. Na eni strani se pojavljajo občutki jeze in ljubosumja, na drugi pa medsebojno varovanje pred občutki žalosti in strahu (3). Med družinskimi člani pogosto nastajajo koalicije, navadno med materjo in bolnim otrokom, kar lahko pomeni trajno odrinjenost zakonca in ostalih otrok. Tako imajo premalo časa za sprotno reševanje problemov, kar jih telesno in čustveno izčrpa. Ravnotežje v družini se lahko močno zamaje, povezanost pa zrahlja. Ugotovili so, da otrokova rakava bolezen otroka poostri morebitna dotedanja razhajanja med partnerjema in povzroči težave v zakonu (1). Bolezen pa lahko učinkuje tudi konstruktivno, saj pripomore k novim oblikam komunikacije, reševanja problemov, vzajemnosti in intimnosti.

## **ODNOS MED STARŠI IN BOLNIM OTROKOM**

Za razvoj otrokove odpornosti proti stresu je ključna triada dejavnikov: otrokove danosti (dispozicije), družinsko okolje in zunanja podpora družini (3).

Starši pogosto spremenijo svoj odnos do otrok. Bolnemu preveč popuščajo in ne vzdržujejo že postavljenih meja, so preveč zaščitniški, do ostalih otrok pa preveč zahtevni. Mnogi strokovnjaki priporočajo staršem, da ohranijo do bolnega otroka čim bolj nespremenjen odnos. To je za starše zelo težko, ko se zavedajo, da bodo morebiti otroka izgubili (1).

Med bolnim otrokom in starši, navadno materjo, včasih nastane regresivna simbioza (4). Ta postane še bolj opazna v času remisije, ko se družina povrne v »normalni« življenjski ritem. Otrok še kar naprej toži o fizičnem neugodju in postavlja regresivne zahteve.

Prevelika vpletenost in zaščitniško vedenje staršev do mladostnika pa lahko postane ovira za komunikacijo in zaupanje med bolnim mladostnikom in zdravnikom, kar lahko celo ogrozi terapevtski odnos med mladostnikom in zdravstvenim osebjem (5).

## **POGOVOR Z OTROKOM O BOLEZNI IN ZDRAVLJENJU**

Beseda »rak« vzbuja široko paleto čustvenih odzivov, kot so anksioznost, obupanost, jeza, občutki krivde in strahu (6).

Starši so postavljeni pred čustveno izredno obremenjujočo nalogo, da otroka spodbujajo, se z njim pogovarjajo o bolezni, skrbijo za njegovo psihično in telesno stanje ter ga pripravljajo tako na življenje kot na smrt.

Nekateri starši se želijo najprej sami soočiti z boleznijo in jo sprejeti, šele nato so se pripravljani spoprijeti s stresom in bojznimi otroka. Najpogostejša vprašanja, ki jih starši postavljajo, so: »Ali naj mu sploh povem resnico o njegovi bolezni? Kdo naj se z otrokom pogovori? Kdaj naj mu razkrije diagnozo?«. Izkušnje kažejo, da večina otrok, ki jih starši in drugi bližnji skušajo zaščititi s tem, da jim diagnozo prikrivajo, zasluti ali sami odkrijejo, da imajo rakavo ali vsaj hudo resno bolezen. Starši gotovo spremenijo čustveni odnos do bolnega otroka, ki to spremembo zazna in čuti, da mu starši prikrivajo nekaj strašnega. Ob takem spoznanju je lahko zelo osamljen. Uvidi, da so vprašanja o bolezni nezaželeni in tako zmeraj manj sprašuje. Čuti, da s svojimi vprašanji starše preveč vznemirja.

Odgovor na vprašanje, ali je koristno otroku razkriti diagnozo, v svetu še ni enoten. V sodobni pediatrični onkologiji se uveljavlja in priporoča načelo odprtosti in upoštevanja otrokove osnovne pravice, da je seznanjen z diagnozo in prognozo, s potekom zdravljenja, njegovimi stranskimi učinki in posledicami. Sporočilo o diagnozi ostane v spominu otroka vse življenje, zato ga je treba z diagnozo seznaniti tenkočutno, prilagojeno njegovi starosti in pripravljenosti, da jo lahko sprejme.

## **ČUSTVENE STISKE BOLNEGA OTROKA**

Poleg telesnih težav, ki jih povzročata bolezen in zdravljenje, se učinki zdravljenja zrcalijo tudi v spremembah zunanjega videza otroka, ki so lahko začasne ali trajne.

Mnogi ugotavljajo, da zdravljenje s stranskimi učinki povzroča prilagoditvene težave, ki se lahko izrazijo z vrsto simptomov, kot so nespečnost, nočne more, anoreksija, žalost in depresija (1).

Otrokovo spoprijemanje z rakom je odvisno od njegovega kognitivnega, čustvenega in socialnega razvoja.

## **Od dojenčka do drugega leta**

Za otroka do drugega leta starosti je ključen stalen stik z materjo. Če matere ni, jo mora nadomestiti kaka druga pomembna oseba. Če takega stalnega stika sploh ni ali ni stalen, se lahko v otroku vzbudita akutna ločitvena tesnoba in temeljno nezaupanje. Neprijetni medicinski posegi ga lahko potisnejo v apatijo, občutje nemoči in strah. Lahko začne zamujati v razvoju ali celo nazaduje.

## **Predšolsko obdobje**

Med 3. in 5. letom se krog otroku pomembnih oseb razširi na celotno družino.

V tej starosti se otrok lahko čuti odgovornega za bolezen in za kakršnekoli spremembe, napetosti ali konflikte v družini. Bolezen magično povezuje s slabim vedenjem, verjame, da je bolezen kazen za nekaj, kar je naredil narobe. Ob tem potrebuje pomoč odraslega, ki zmore razumeti njegovo razmišljanje in ga razbremenjevati občutkov krivde z razlagami, prilagojenimi otrokovim zmožnostim razumevanja.

Zaviranje neodvisnosti in prvih poskusov avtonomnosti pri bolnem otroku lahko vzbuja jezo in depresijo. Posledično lahko izgublja že pridobljene veščine in motorične funkcije (na primer nadzor nad blatom in vodo) ali pa navidezno ali resnično prezgodaj zori, kar se kaže, na primer, s pospešenim govornim razvojem in navidezno čustveno »super zrelostjo«. Otroci se večkrat odzovejo z regresivnim vedenjem, ki je značilno za zgodnejša razvojna obdobja in so ga oni že »prerasli« (npr. sesanje dudu, palca, hranjenje po steklenički, močenje postelje, otročji govor ipd.). Pogosto je regresija opazna le v odnosu do staršev, medtem ko se v odnosu do zdravstvenega osebja otrok vede svoji starosti primerno ali celo bolj zrelo. Otroci do 3. leta o svojih čustvih ne morejo govoriti, jih prepoznati ali celo poimenovati, zato o čustvih sklepamo iz vedenja, vprašanj, igre ali risb. Jeza in žalost se pri majhnem otroku pogosto izrazita z agresivnimi reakcijami do najbližjih, ki so včasih kot »strelovod«.

V tem starostnem obdobju se otroci usmerjajo v bolj konkretne in kratkoročno ogrožajoče vidike bolezni (7) in težje dojamejo, da je agresivno zdravljenje nujno za njihovo preživetje.

## Obdobje mlajšega šolarja

Kako si otrok razlaga znake bolezni, če se z njim ne pogovorimo? Med 6. in 11. letom lahko otrok še vedno dojema bolezen kot kazen za slaba dejanja ali »grde« misli. Strah ga je, da je sam s svojimi dejanji povzročil bolezen ali ponovitev bolezni. Tudi če otrok svojih razmišljanj ne izreče na glas, je treba o občutkih krivde z njim spregovoriti in mu zagotoviti, da za bolezen ni kriv. Ob tem je pomembna poštenost; polresnice, ki naj bi ga zaščitile, na primer, »če ne boš jedel sadja in zelenjave, boš spet zbolel«, le večajo njegovo stisko.

Otrokova najpogostejša vprašanja so: »Zakaj jaz? Ali bom ozdravel? Kaj se bo z mano zgodilo? Zakaj moram jemati taka zdravila, po katerih se še slabše počutim? Kaj naj rečem svojim prijateljem v šoli?«. Lahko se zgodi, da vrstniki postavljajo zelo neposredna vprašanja: »Ali imaš res raka? Ali boš zato umrl? Ali je rak nalezljiv?«. Otrok se bo lažje ponovno vključil v razred, če se bo zmožen odkrito pogovarjati o bolezni in zdravljenju s sovrstniki. Najpogosteje se otroci dobro vživijo v staro šolsko okolje. Zaradi bojazni, da jih vrstniki ne bodo razumeli, pa se nekateri zaprejo vase. Zaskrbljenost je še posebej izrazita, ko otrok izgubi precej šolskih mesecev ali pa se vrača v šolo vidno telesno spremenjen, na primer brez las, z zvečano ali zmanjšano telesno težo. Otrokove glavne težave po vrnitvi v razred so zaoznanost v znanju (zaradi manj intenzivnega učnega procesa, zmanjšane zbranosti in spominskih zmoglosti), socialna osamitev (morda ni več član kake športne ekipe), čustvena prizadetost (zaradi telesnih sprememb), morebitno nagajanje sovrstnikov, zaničevanje in izoliranost. Zato je treba otroka že med zdravljenjem spodbujati k stikom s prijatelji in vrstniki.

Včasih je vzrok težav tudi v učiteljevem pomanjkljivem poznavanju bolezni in slabem vpogledu v otrokov čustveni svet. K uspešnosti pripomore dobra komunikacija med starši, otrokom, bolnišničnim osebjem in učitelji.

## Obdobje mladostništva

Mladostniki med 12. in 18. letom se še posebej težko spopadejo z boleznijo in zdravljenjem. Z razvojem abstraktnega načina mišljenja doživljajo bolezen kot resnejšo in dolgoročno grožnjo (7).

Otrok ali mladostnik, ki zbolí za rakom, je obremenjen s spremembami na mnogih področjih (samostojnost in neodvisnost, šolanje, šport, druženje z vrstniki, navezovanju intimnih odnosov ipd.), ki so v njegovem razvoju še kako pomembna. Spremembe v odnosih s sovrstniki in večja odvisnost od staršev ga lahko od njih odtujujejo, mu vzbujajo nezaupanje, občutek nemoči in mu vsekakor pomenijo nazadovanje v razvoju samostojnosti. Telesne spremembe povzročajo zadrego, občutek drugačnosti, včasih tudi manj-

vrednosti ter utrujenost. Zato večkrat opusti razne dejavnosti in druženje z zdravimi vrstniki (8).

Med zdravljenjem otroci in mladostniki odraščajo, včasih celo nesorazmerno in prehitro. Vpliv raka, negativen in pozitiven, na oblikovanje osebnosti ostaja še vedno nejasen. Otroci in mladostniki nikoli ne bodo vedeli, kakšni bi bili brez izkušnje raka v otroštvu.

## **ZAKLJUČEK ZDRAVLJENJA – OLAJŠANJE ALI NEGOTOVOST?**

V obdobju vzdrževalnega zdravljenja, ko je dosežena remisija ali regresija bolezni, je otrok videti zdrav in ni znakov ter simptomov bolezni. V tem času se v starših in otroku prepletajo zelo mešani občutki olajšanja in tesnobe. Uspešno zaključeno zdravljenje na eni strani starše, otroke in mladostnike navda z upanjem na ozdravitev, na drugi pa prinaša nenehno negotovost, da se bolezen ponovi, kar v stroki imenujemo Damoklejev sindrom. Zato je izredno pomembna tudi psihološka priprava otrok in staršev na obdobje po zdravljenju.

Nekateri starši si želijo celo podaljšati zdravljenje, da bi bilo ozdravljenje bolj zanesljivo. Včasih jih skrbi, da ne bi takoj prepoznali znakov ponovitve bolezni. Prav zaradi tega so do otroka navadno preveč previdni in zaščitniški (6).

V slovenski raziskavi se je izkazalo, da se mladi odrasli, ki so v otroštvu preboleli raka, pomembno razlikujejo v osebni strukturi od slovenskega standardiziranega vzorca. Ugotovila je, da so mladi nekdanji rakavi bolniki pozneje mnogo manj čustveno stabilni, težje obvladajo napetosti, ki se navezujejo na čustvene izkušnje in prav tako težje nadzirajo lastno vedenje. Težje se uveljavljajo, so manj energični in dinamični. V odnosu do drugih ljudi pa so prisrčni in prijazni (8).

## **KO NI VEČ UPANJA NA OZDRAVITEV**

Kljub današnjemu na splošno zelo uspešnemu zdravljenju pa nekateri otroci še vedno izgubijo bitko z boleznijo. Družina takrat začne iskati smisel zdravljenja. V obupu iščejo pomoč še v alternativnih oblikah zdravljenja, posebnih dietah in v religiji. Ko bolezen preide v terminalno fazo, mnogi starši ponovno začutijo jezo in strah (1). Včasih ne vedo, kako pomagati umirajočemu otroku in odgovoriti na njegove čustvene potrebe. Precejšnje tesnobo jim povzročajo vprašanja bolnega otroka in njegovih sorojencev (6). Navadno imajo starši in umirajoči otrok potrebo po tesnem telesnem in duševnem stiku, zato je prav, če je staršem omogočeno bivanje z otrokom v bolnišnici. Kadar pa starši izrazijo željo, da otrok umre v družinskem krogu v domačem



okolju, naj se njihova želja spoštuje; pomagati jim je treba z organizacijo zdravstvene oskrbe otroka na domu in družino psihično podpreti.

Tudi tam, kjer navidezno ne moremo narediti ničesar več, naredimo ogromno, če ne bežimo pred lastno stisko, temveč ostanemo ob bolnem otroku in njegovi družini. Čeprav se večkrat čutimo nebogljeni, nemočni in včasih bolj, včasih manj uspešno krmilimo med bližino in razdaljo, razdajanjem in sprejemanjem, je prav takšen odnos tisti, ki prinaša upanje v še tako težkih obdobjih.

## LITERATURA

1. Van Dongen-Melman JEW, Sanders-Woudstra JAR. Psychosocial aspects of childhood cancer: A review of the literature. *J Child Psychol Psychiatry*. 1986; 27 (2): 145-80.
2. Maguire GP. The psychological sequelae of childhood leukaemia. *Recent Res Cancer Res* 1983; 88: 47-56.
3. Dolgin M, Phipps S. Reciprocal influences in family adjustment to childhood cancer. In: Baider L, Cooper CL, De-Nour AK, editors. *Cancer and the family*. Chichester etc.: John Wiley, 1996.
4. Lansky S, Gendel M. Symbiotic regressive patterns in childhood malignancy. *Clin Pediatr* 1978; 17 (2): 133-8.
5. Kramer RF, Perin G. Patient education and pediatric oncology. *Nurs Clin North Am* 1985; 20 (1): 31-47.
6. Stuber ML, Meeske K, Gonzales S, Houskamp BM, Pynoos R. Posttraumatic stress after childhood cancer I: The role of appraisal. *Psychooncology* 1994; 3: 305-12.
7. Holland JC. Developmental stage and adaptation: Child and adolescent model. In: Holland JC, Rowland JH. *Handbook of psychooncology*. New York: Oxford University Press, 1989: 519-43.
8. Bürger Lazar M. Psihološke značilnosti mladih odraslih, ki so v otroštvu ali mladostništvu preboleli raka. Magistrsko delo. Ljubljana: Univerza v Ljubljani, Filozofska fakulteta, Oddelek za psihologijo, 1999.

## PREŽIVELA SEM RAKA

*Katja Petruša, »mala vitezinja«*

Besedi rak in otroštvo zvenita nezdružljivi, a vendar ni tako. V Sloveniji se z rakom vsako leto spopade okoli 50 otrok. Številka sicer res pomeni le peščico otrok, a ko se v tej peščici znajdeš sam, majhnost številke izgubi pomen. Sama sem zbolela pri trinajst letih. Spoznanje, da sem hudo bolna, je prineslo številna vprašanja in malo odgovorov. Zakaj ravno jaz, moja družina, kako bo videti zdravljenje, bom sploh še kdaj zdrava in brezskrbna? Življenje je zame in za mojo družino čez noč postalo drugačno.

Vse se je začelo z bolečino v kolenu, ki se je pojavljala občasno. Na začetku ji nisem posvečala pozornosti, saj se mi je zdelo bolečina nedolžna, povezovala sem jo z rastjo. A sčasoma je postala neznosna, analgetiki niso več pomagali, zaradi bolečine sem se ponoči zbujala, zato sem obiskala osebno zdravnico. Ob opisu težav in kratkem pregledu sem bila napotena na specialistični pregled. Spomnim se njenih besed pred odhodom iz ordinacije: »Katja, s takimi stvarmi se več ne hecaj!«.

Prvi obisk pri ortopedu, rentgensko slikanje, dan zatem dodatne preiskave, rentgensko slikanje pljuč, ki ga tedaj nikakor nisem znala povezati z bolečino v kolenu. In nato beseda – tumor. Ni mi bilo popolnoma jasno, kaj se dogaja. Ko sem se tistega dne dobila s prijateljicami in jim povedala, da imam tumor, me je ena s solznimi očmi vprašala, če imam raka. Moj odgovor se je glasil: »Ne, to pa ne.« Zdi se mi, da sem podzavestno vse zavračala in verjela, da se meni kaj takega ne more zgoditi in da se bo vse še dobro izteklo. Druga me je mirno pogledala in prepričljivo rekla: »Katja, vem, da se boš pozdravila.« Še danes sem ji hvaležna za te besede.

Ponedeljkovo jutro. Prvi obisk na Ortopedski kliniki v Ljubljani, dan zatem punkcija in diagnoza, Ewingov sarkom. Sledila je premestitev na Hematoonkološki oddelek Pediatrične klinike. Lep, pisan oddelek, prijazno osebje... Ne, sprva vse skupaj ni bilo videti nič strašnega. Še vedno mi namreč ni bilo čisto jasno, kaj se dogaja, pa čeprav sva se dan pred odhodom v bolnišnico z očetom pogovorila o vsem, kar naj bi sledilo. Na dolgem večernem sprehodu mi je povedal vse, le ključne besede ni uporabil: rak. Ob sprejemu na oddelek mi je bilo razloženo, kako naj bi zdravljenje predvidoma potekalo, dobila sem tudi odgovore na vsa vprašanja, ki so se mi takrat porodila. Sledila je prva kemoterapija, ki sem jo v redu prenesla, in odhod domov.

Še sama ne vem kdaj, a kar naenkrat me je prešinila misel, da imam raka. Potrebna je bila samo še potrditev. Spominjam se, da sva z očetom gledala televizijo. Eno samo vprašanje je bilo potrebno, pa kar ni in ni šlo iz ust, čeravno imam super družino in sem se nanjo lahko vedno obrnila, ne glede

na to, kaj me je pestilo. Kar naenkrat sem izstrelila: »Imam raka?«. Sledil je pričakovan odgovor in očetove skrbno izbrane besede, ki so mi takrat pa tudi pozneje vsakič znova vlile voljo in pogum.

Sledile so kemoterapije, zaradi katerih so mi izpadli lasje, a me to ni preveč prizadelo. Uporabljala sem lasuljo, zavedala pa sem se tudi, da je izguba las prehodne narave. Nekateri so se s tem stežka sprijaznili in so tudi v bolnišnici, kjer smo bili večinoma vsi »gologlavci«, nosili rutke ali kaj podobnega. Je pa vsekakor rast las poseben dogodek po zaključku zdravljenja, morda celo neka potrditev, da je vse za tabo.

Do operacije sem kemoterapije v redu prenašala, pa tudi večjih zapletov ni bilo, zato sem večino časa preživela doma. Po sicer uspešni operaciji pa je bilo vse drugače. Večino dni sem prebila v bolnišnici zaradi številnih zapletov. Ob meni je bila vsak dan mama, ki je cele dneve prebila na lesenem stolu ob bolnišnični postelji in ugodila vsem mojim željam. Teh ni bilo malo, in če danes pomislim, sem bila včasih kakor »podrepna muha«, a moji mami nikoli ni bilo nič težko. Prav tako so bili na oddelku vsakodnevno tudi starši drugih otrok. Med nekaterimi so se spletla prava prijateljstva. Vse to se sicer zdi samoumevno, a marsikateri starši so imeli težave s pridobitvijo bolniškega staleža, nekateri med njimi so izgubili službo, kot da ne bi bila že sama bolezen dovolj. Tisto leto je bil k sreči sprejet zakon, ki je omogočil pridobitev bolniškega staleža v takih primerih. Starši otrok iz oddaljenih krajev so imeli možnost bivanja v temu namenjenem stanovanju v Ljubljani. Bližina staršev je neprecenljiva, saj večja občutek varnosti, zmanjšuje negotovost in osamljenost. Nenazadnje pa imajo nekatere besede pravi pomen in učinek le, če jih izgovorijo starši.

Dnevi na oddelku so bili kar pestri, vedno je bilo poskrbljeno za dobro voljo. Občasno so na oddelek prihajali znani Slovenci, ki so za nas pripravili zabavni program, z učiteljicami smo obravnavali snov, ki so jo naši vrstniki poslušali v šoli, z vzgojiteljico smo risali in ustvarjali. Še danes uporabljam knjižno kazalo, ki sem ga naredila v bolnišnici. Udeleževala sem se tudi poletnih in zimskih taborov, ki so bili nepozabna doživetja. Zabavne in sproščajoče so bile tudi bolnišnične olimpijske igre, na katerih smo se pridno borili za kolajne. Osvojila jo je tudi moja mami in bila sem ponosna nanjo. Osebn pa se mi je najbolj vtisnil v spomin prihod reševalnih psov na oddelek, saj imam zelo rada živali. Pozneje sem izvedela, da je danes to že rutina. Tudi z oddelčno psihologinjo smo se dobivali in se pogovarjali o težavah, ki smo jih ob boleznih doživljali. Spominjam se svoje prve meditacije, h kateri me je spodbudila ravno psihologinja. Moram priznati, da se mi je na začetku vse zdelo malce čudno, skoraj smešno, a kaj kmalu je meditacija zame postala uspešen način sproščanja. Kadar koli sem izrazila željo po meditaciji, mi je bilo ustrezno. Tudi medicinske sestre in zdravniki so bili vedno pripravljeni odgovarjati na naša vprašanja in ustreči našim željam, če

je le bilo mogoče. Vedno nasmejani obrazi medicinskega osebja, prijazne in spodbudne besede, potrpežljivost brez meja se mi zdijo umetnost, ki je ne zmore vsak, a smo je bili otroci hematoonkološkega oddelka in otroškega oddelka Ortopedske klinike vedno deležni.

Ko danes razmišljam o svoji bolezni, se mi zdi, da je bila za mojo družino dostikrat napornejša kot zame. Sprašujem se, kako se počutijo starši, ko njihov otrok tako zboli? Kako se soočijo s strahom pred izgubo, ki ga nedvomno doživijo in ob tem morda z občutkom nemoči? Kako vse to otroku prikrijejo, kar je vsekakor pomembno, istočasno pa zberejo moč in pogum in ju skušajo z otrokom deliti? Veliko stvari je lažje dopovedati otroku, ki zre v svet z naivnimi in nedolžnimi očmi in morda ne razume vsega, kot odrasle mu, ki se dobro zaveda, kaj se dogaja. Nehote je bil v obdobju zdravljenja na stranski tir postavljen tudi moj brat, pa čeprav se je nedvomno tudi on srečeval s številnimi vprašanji, na katera ni bilo odgovorov in je bil prav tako kot jaz potreben pozornosti. Vprašanja brez odgovorov se mi zdijo najhujša. Pohvalna so se mi zdela tedenska srečanja staršev, na katerih so lahko izmenjavali izkušnje. Morda bi bilo prav, da bi bilo enako storjeno tudi za naše sorojence.

Ob sami bolezni in zdravljenju smo se bolniki srečali s številnimi vprašanji, bolečinami in strahovi. Nekateri prizadene izguba las, druge nenehno zbadanje z iglami, ležanje v bolnišnici, slabost med kemoterapijami, odmaknjenost od vrstnikov, spet tretje strah pred smrtjo in soočenje z njo. Osebno me je najbolj prizadelo spoznanje, da ni nič samoumevno, da so stvari v življenju, pri katerih ni odgovora na vprašanje zakaj in da v določenih trenutkih, kljub številnim ljudem, ki te obkrožajo, ostaneš popolnoma sam, dostikrat nemočen in morda na neki način prepuščen usodi. Hudo mi je bilo ob vsaki smrti otrok, s katerimi smo se skupaj zdravili. Zelo težko sem to sprejemala.

Bolezen in zdravljenje se mi zdita kakor tek čez ovire. Nekateri pridejo do cilja prej, drugi pozneje, tretji ob oviri padejo. Pravil za to, kako osvojiti cilj, ni. Dostikrat pomislim na to, kakšno srečo pravzaprav imam.

O sami bolezni sem se veliko pogovarjala s starši, s psihologinjo in zdravniki, ki so na moja vprašanja odkrito odgovarjali. Zdravje in prav tako bolezen je stvar posameznika, zato se mi zdi, da ima vsak pravico vedeti, proti čemu se bori. Seveda pa je vse povedano potrebno prilagoditi starosti in stopnji razumevanja bolnika, kar je nemalokrat trd oreh. Dobra komunikacija med osebjem in bolnikom se mi zdi glavni ključ do zaupanja, kar je osnova vsakega sodelovanja. Trdno verjamem, da so odkriti pogovori, sodelovanje, včasih solze, drugič smeh pomemben del na poti do ozdravitve.

Danes rak ni več tabu, kot je bil včasih, osveščanje ljudi o tej bolezni je vsak dan boljše, tudi samo zdravljenje je vedno bolj napredno in uspešno. A žal

med ljudmi še vedno ostajata nevednost in strah. V času moje bolezni so sorodniki in številni znanci meni in družini nesebično stali ob strani, nekateri pa so se nepričakovano odmaknili. Veliko pa je bilo tudi pomilujočih pogledov, polnih dvomov, ki jih nikoli nisem marala in zaradi katerih se mi je nekdo lahko kaj hitro zameril, čeprav po naravi nisem zamerljiva. Veliko več so mi pomenile spodbudne besede in iskreni pogledi, polni vere v mojo ozdravitev.

Po zaključku zdravljenja so sledili redni kontrolni pregledi v hematološki ambulanti Pediatrične klinike, katerih redni spremljevalec je bil, vsaj na začetku, strah. Še kar nekaj časa po zaključku zdravljenja sem skrbno opazovala svoje telo in se ob vsaki najmanjši spremembi oz. bolečini spraševala, ali se ni morda bolezen ponovila. Moram priznati, da sem imela kar bujno domišljijo. Potrebovala sem kar nekaj časa, da sem resnično dojela, da je bolezen premagana. Zdaj kontrolne preglede redno opravljam na Onkološkem inštitutu, noči pred pregledi pa so že popolnoma mirne.

Pohvale vredno se mi zdi, da se veliko ljudi ukvarja tudi s posledicami, tako fizičnimi kot duševnimi, ki jih zdravljenje raka v otroštvu zapusti. Opravljajo se redni preventivni pregledi in številne preiskave organov, na katerih lahko zdravljenje pusti posledice. Vsako leto se organizirajo mesečna skupinska srečanja, na katerih potekajo pogovori o najrazličnejših temah. Zanimivo je vedeti, kako svojo bolezen in posledice, če so, doživljajo ostali. Na skupinskih srečanjih sta vedno tudi zdravnica in psiholog za bolj strokovna vprašanja. Po letu srečanj se druženja zaključijo s počitnicami v toplicah. Leta 1996 je bila ustanovljena tudi Ustanova Mali vitez, fundacija za pomoč mladim, ozdravljenim od raka, katere namen je pospeševati nadaljnje raziskave poznih učinkov zdravljenja raka pri otrocih, izpopolniti zdravljenje in bolje poskrbeti za odpravljanje posledic zdravljenja. Veliko je organiziranih dobrodelnih prireditev in koncertov. Vsako leto se kar nekaj bivših bolnikov udeleži tudi skupinskih počitnic na morju ali v planinah. Leta 2004 je bila izdana knjiga prof. Jerebove z naslovom Mali vitezi (otroci, ki so preboleli raka), v kateri je skozi zgodbe otrok, ki so v otroštvu preboleli raka, podanih veliko odgovorov na številna vprašanja, ki jih rak prinese s seboj. Hkrati pa opisuje tudi razvoj zdravljenja rakave bolezni in posledice, ki jih tako zdravljenje zapusti. Vsekakor knjiga, ki jo je vredno prebrati. Predvsem v pomoč staršem pa je tudi prevedena knjižica z naslovom Preživeti raka v otroštvu, konec dober – vse dobro?. Med zdravljenjem sem prebrala tudi Petrin dnevnik, ki ga je zapisala Petra Samec, in v njeni zgodbi večkrat prepoznala tudi svojo. Nedavno pa je knjigo z naslovom Mami, ali bom umrla? izdala tudi Vesna Orožen, s katero sva se skupaj zdravili.

Pot do ozdravitve je vsekakor sestavljena iz številnih členov, bolnik je le osrednji člen, okoli katerega se vse vrti. Prav vsi, zdravniki, medicinske sestre, psihologi, oddelčni učitelji, vzgojitelji, čistilke so zaslužni za dober izid

zdravljenja, potrebna je le njihova resnična predanost delu in zagnanost. Danes me vsako srečanje z njimi navda s posebnim občutkom spoštovanja in hvaležnosti, hkrati pa me prevzame občutek sreče. Vse te občutke pravzaprav težko opišem.

Danes, 8 let po zdravljenju, sem zdrava in brezskrbna. Ne sprašujem se več, zakaj jaz, občasno se vprašam le še, zakaj take sreče, kot sem jo imela sama, niso imeli tudi nekateri otroci, ki jih danes žal ni več med nami. Nekatero stvari doživljam in cenim popolnoma drugače, kot sem jih pred boleznijo. Srečujem se z občutki, ki jih prej nisem poznala. Zavedam se nepredvidljivosti življenja in minljivosti tako dobrega kot slabega. V moje misli se občasno še vedno prikraadejo spomini na vse doživeto, a ko potegnem črto, vedno pridem do istega zaključka: bitka je dobljena in je s sabo prinesla tudi veliko dobrega in neprecenljivega.

# SEKUNDARNE NEOPLAZME PO ZDRAVLJENJU RAKA V OTROŠTVU

*Janez Jazbec*

Z napredkom diagnostike in zdravljenja malignih bolezni narašča število ozdravljenih bolnikov. Z vse številnejšimi ozdravljenimi bolniki in vse daljšim opazovanjem po končanem zdravljenju pa prihajajo v ospredje pozni neželeni učinki zdravljenja. Ti lahko prizadenejo različne organske sisteme, na primer kardiovaskularnega, mišično-skeletnega, urogenitalnega, respiratornega, prebavnega in endokrinega, opisane pa so tudi nevropsihološke in psihosocialne težave, s katerimi se spopadajo bolniki po končanem zdravljenju zaradi raka. Spremljanje dolgoročnih neželenih učinkov zdravljenja je zaradi razmeroma uspešnega zdravljenja in potencialno dolgega življenja po končanem uspešnem zdravljenju posebno pomembno za bolnike, ki so bili zdravljeni v otroštvu. Trenutno velja, da bo več kot 60 % otrok z rakom trajno ozdravljenih, za nekatere oblike, na primer za nefroblastom in Hodgkinovo bolezen, pa stopnja trajne ozdravitve že dosega 90 %.

Sekundarne neoplazme so razmeroma nov pojav, ki je povezan z napredkom v zdravljenju onkoloških bolnikov. Bolj ko se izboljšujejo rezultati zdravljenja primarnega raka, bolj so rezultati dolgoročnega preživetja kompromitirani s pojavom sekundarnih rakov. Kumulativno tveganje za nastanek sekundarnega raka je 3,3–15 % petnajst let po diagnozi primarnega raka, relativno tveganje za nastanek drugega raka pa je 5–15-krat večje kot v splošni populaciji.

Otroke z rakom v Sloveniji obravnavamo centralizirano, v Centru za otroško onkologijo na Pediatrični kliniki v Ljubljani. Opremljen je kot nacionalni center Republike Slovenije za zdravljenje otrok in mladostnikov z malignimi obolenji. Pokriva populacijo dveh milijonov prebivalcev in je zadolžen za diagnostiko, zdravljenje zaradi osnovne bolezni in za spremljanje bolnikov po zdravljenju. Po končanem zdravljenju so vsi bolniki v centru ambulantno vodeni do zaključenega 18. leta starosti oziroma vsaj tri leta po koncu zdravljenja, potem pa so predani v nadaljnje vodenje v Ambulanto za pozne posledice na Onkološkem inštitutu, kjer bolnika obravnava skupina strokovnjakov raznih specialnosti pod vodstvom tistega onkologa, ki bolnika pozna kot član pediatrično-onkološkega konzilija, praviloma še iz časov zdravljenja primarnega raka. Načeloma je spremljanje bolnika v tej ambulanti dosmrtno, izdelani pa so tudi postopki in mehanizmi, ki zagotavljajo najmanjši možen osip bolnikov pri takem dolgoročnem sledenju. Dejavnost ambulante za pozne posledice pa ni le spremljanje poznih neželenih učinkov zdravljenja raka v otroštvu na posameznih organskih sistemih, intelektual-

nem razvoju in psihosocialnem statusu, ampak je njena pomembna naloga tudi odkrivanje sekundarnih neoplazem.

Kot sekundarna neoplazma je opredeljena tista, ki se pojavi na novi lokaciji in ni posledica neposrednega širjenja ali zasevanja primarne neoplazme, ali neoplazma na isti lokaciji, kot je bila primarna neoplazma, a je zanesljivo drugačnega histološkega tipa (1). Ogroženost s sekundarno neoplazmo izrazimo lahko kot kumulativno tveganje, ki poda odnos med stopnjo tveganja in časom opazovanja ogrožene populacije, ali pa kot relativno tveganje, ki pokaže razmerje frekvence dogodkov v ogroženi skupini in splošni populaciji.

*Tabela 1. Podatki o skupini bolnikov v študiji sekundarnih neoplazem (SN).*

Značilnost	Celotna skupina (n = 1577)	Primeri s SN (n = 48)
Povprečna starost (leta) ob diagnozi primarnega raka	7,2	8,5
Spol: moški	901 (57 %)	25 (52 %)
ženski	676 (43 %)	23 (48 %)
Tip primarnega raka	Število [(odstotni delež)]	
levkemija	449 (28,5 %)	16 (33,3 %)
tumor osrednjega živčevja	336 (21,3 %)	11 (22,9 %)
ne-Hodgkinov limfom	142 (9 %)	2 (4,1 %)
Hodgkinov limfom	120 (7,6 %)	10 (20,8 %)
mehkotkivni sarkom	120(7,6 %)	2 ( 4,1 %)
tumor ledvic	87 (5,5 %)	1 (2,1 %)
nevroblastom	81 (5,1)	1 (2,1 %)
tumor kosti	60 (3,8 %)	1 (2,1 %)
germinativni tumor	44 (2,8 %)	1 (2,1 %)
retinoblastom	35 (2,2 %)	0
Ewingov sarkom / PNET	27 (1,7 %)	1 (2,1 %)
karcinom ščitnice	18 (1,1 %)	1 (2,1 %)
tumor jeter	15 (1%)	0
drugo	43 (2,7 %)	1 (2,1 %)
Vitalni status (živi)	1014 (64 %)	33 (68,7 %)
Povprečna starost ob diagnozi SN (leta)	/	21,7
Povprečni čas od diagnoze prim. raka do SN (leta)	/	13,2
Povprečni čas spremljanja po SN [leta (min.–maks.)]	/	6,2 (0,3–18,4)



Po podatkih Registra raka Republike Slovenije je bilo v Sloveniji v obdobju od 1960 do 2000 zdravljenih 1661 bolnikov, ki so bili ob postavitvi prve diagnoze raka mlajši od 16 let (2). Po izključitvi 84 bolnikov, katerih spremljanje po končanem zdravljenju je bilo nepopolno, smo med 1577 bolniki identificirali 48 takih, pri katerih smo ugotovili vsaj eno sekundarno neoplazmo. Pet jih je imelo več kot dve neoplazmi. Najkrajši čas od diagnoze prvega raka do pojava sekundarne neoplazme je bil pri bolniku s sekundarno akutno mieloblastno levkemijo, in sicer 18 mesecev po zdravljenju osteosarkoma. Povprečni čas od diagnoze prvega raka do ugotovitve sekundarne neoplazme je bil 13,2 leta (8,5–16,4 leta v 95-odstotnem intervalu zaupanja). V tabeli 1 so prikazane značilnosti preučevane populacije, v tabeli 2 pa frekvenčna porazdelitev sekundarnih neoplazem, med katerimi prevladujejo sekundarni tumorji osrednjega živčevja, sekundarne levkemije in karcinom ščitnice.

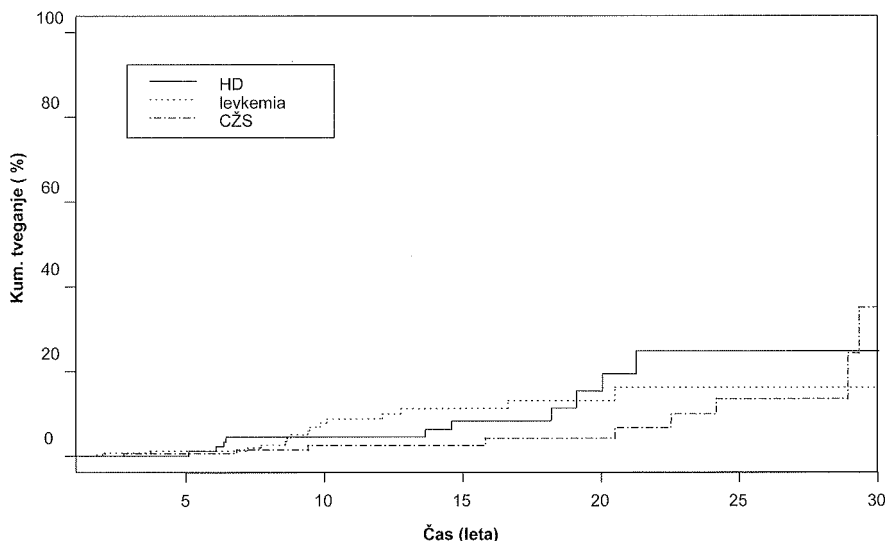
*Tabela 2. Število in odstotni delež sekundarnih neoplazem.*

Sekundarna neoplazma	Število bolnikov (n = 48)	Odstotni delež (%)
Tu. osrednjega živčevja (meningiom)	16 (7)	33,0 (14,5)
Akutna levkemija	8	16,7
Karcinom ščitnice	6	12,5
Ne-Hodgkinov limfom	4	8,3
Karcinom dojke	3	6,2
Hodgkinov limfom	2	4,1
Osteosarkom	2	4,1
Rabdomiosarkom	1	2,0
Drugo*	6	12,5
Skupaj	48	100

\* karcinomi obušesne slinavke, materničnega vratu, maksilarnega sinusa, bazocelularni kožni, hipofarinksa in fibrosarkom

Kumulativno tveganje za sekundarno neoplazmo postopno narašča in preseže 12 % po 25 letih od postavitve diagnoze primarnega raka. Med posa-

meznimi skupinami primarnih rakov so znatne razlike v kumulativnem tveganju za sekundarno neoplazmo (slika 1). Pri bolnikih z levkemijo je ugotovljeno kumulativno tveganje za sekundarno neoplazmo pet let po diagnozi 1,2 % (0–2,5 % pri 95-odstotnem intervalu zaupanja), 7,7 % (0,3–12,2 %) po 10 letih, 11,1 % (5,5–16,8 %) po 15 letih, 13 % (6–19,6 %) po 20 letih in 16,1 % (6,8–24,6 %) po 25 letih. Pri bolnikih s Hodgkinovim limfomom je kumulativno tveganje za sekundarno neoplazmo v zgodnjem obdobju po zdravljenju manjše, vendar konstantno raste; ne ustavi se niti po 25 letih. Podoben trend je tudi pri tumorjih osrednjega živčevja.



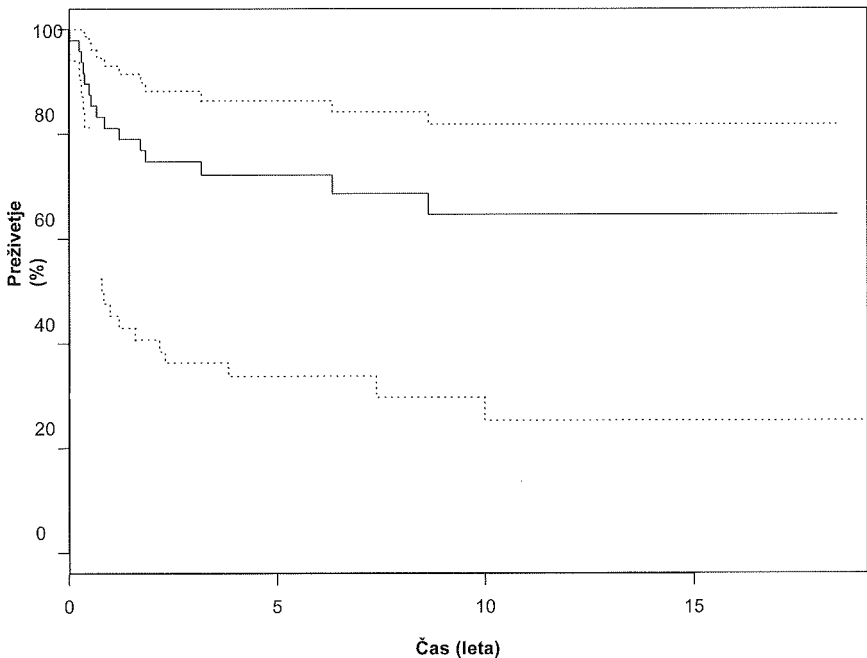
*Slika 1. Kumulativno tveganje za sekundarno neoplazmo po zdravljenju levkemije, tumorjev osrednjega živčevja in Hodgkinovega limfoma v otroštvu.*

V naši skupini bolnikov je standardizirani količnik incidence (SKI) za razvoj sekundarne neoplazme 8,7 (opazovanih 40, pričakovanih 4,59, 6,23–11,9 pri 95-odstotnem intervalu zaupanja), kar pomeni, da so nove neoplazme med bolniki, zdravljenimi zaradi raka v otroštvu, pomembno pogostejše kot v splošni populaciji v Sloveniji. Relativno tveganje za sekundarno neoplazmo v različnih časovnih obdobjih po odkritju primarnega raka je prikazano v tabeli 3. Največji presežek smo ugotovili v številu primerov karcinoma ščitnice (SKI 35,9 oz. 11,6–83,3), akutne mieloblastne levkemije (SKI 40,5 oz. 13,5–72,2), malignih tumorjev osrednjega živčevja (SKI 9,7 oz. 2–28,3) in karcinoma dojke (SKI 9,2 oz. 2,5–23,3 pri 95-odstotnem intervalu zaupanja).

*Tabela 3. Relativno tveganje za sekundarno neoplazmo v 5-letnih časovnih obdobjih po odkritju primarnega raka.*

	Čas po diagnozi primarnega raka (leta)							Vsi
	0–4	5–9	10–14	15–19	20–24	25–29	30+	
Opazovano (O) število primerov	9,00	11,00	4,00	5,00	8,00	0,00	3,00	40,00
Pričakovano (E) število primerov	0,77	0,55	0,58	0,63	0,63	0,66	0,79	4,59
O/E	11,68	20,18	6,93	8,00	12,70	0,00	3,81	8,71
P	0,000	0,000	0,003	0,000	0,000	1,000	0,046	0,000
95-odstotni interval zaupanja	2,81–39,9	9,98–35,8	1,88–17,7	2,58–18,5	5,48–25	0–5,59	0,78–11,1	6,23–11,9

Preživetje po zdravljenju sekundarne neoplazme prikazuje slika 2.



*Slika 2. Preživetje bolnikov s sekundarno neoplazmo po zdravljenju raka v otroštvu v Sloveniji (pikčasti črti označujeta 95-odstotni interval zaupanja).*

Sledenje po ugotovitvi sekundarne neoplazme je v povprečju trajalo 6,2 leta, najmanj 4 mesece in največ 18,4 leta. Kumulativno preživetje deset let po ugotovitvi sekundarne neoplazme je bilo 65-odstotno (51–81-odstotno pri 95-odstotnem intervalu zaupanja). Od 15 bolnikov, ki so umrli zaradi napredovanja sekundarne neoplazme, jih je 13 umrlo v prvih dveh letih po njenem odkritju (6 od njih je imelo sekundarni tumor osrednjega živčevja, 4 sekundarno mieloblastno levkemijo, 2 malignom limfoidnega tkiva in 1 sekundarni rabdomiosarkom). Pri ljudeh s sekundarnim karcinomom (3 primeri raka dojke, 7 primerov ščitničnega karcinoma, 2 kožnega raka, 1 materničnega vratu in 1 primer raka maksilarnega sinusa) je bilo zdravljenje neuspešno samo v enem primeru.

Zelo dobro preživetje naših bolnikov s sekundarno neoplazmo je morda posledica vključenosti bolnikov s sekundarnimi meningiomi v izračune. Vendar je tudi po njihovi izključitvi petletno preživetje po diagnozi sekundarne neoplazme še vedno več kot 60-odstotno. Zato je mogoče, da je dobro preživetje bolnikov s sekundarnimi karcinomi posledica zgodnjega odkrivanja med spremljanjem poznih posledic zdravljenja raka v otroštvu. Na drugi strani pa je prognoza bolnikov s sekundarnimi hudo malignimi gliomi in s sekundarnimi mieloblastnimi levkemijami v naši skupini bolnikov slaba.

Prav vsakega bolnika, zdravljenega zaradi raka v otroštvu, ogroža sekundarna neoplazma. Vendar je med njimi pomembno prepoznati podskupine, ki so še posebej ogrožene. Pri njih je smiselno izbrati tako zdravljenje, ki ni nič manj učinkovito proti primarni bolezni, zmanjša pa ogroženost s sekundarno neoplazmo. Zaradi vzročne povezave s sekundarnimi tumorji možganov uporabljamo pri zdravljenju otrok z akutno limfoblastno levkemijo manjše odmerke profilaktičnega obsevanja osrednjega živčevja ali pa ga v celoti opustimo (3). K zmanjšanju nevarnosti za nastanek sekundarnih neoplazem lahko poleg sprememb v zdravljenju pripomorejo tudi drugi ukrepi, kot je izobraževanje o življenjskih navadah in dejavnikih okolja, povezanih s tveganjem za nastanek raka. Za zgodnje odkrivanje sekundarnih neoplazem in za uspešno zdravljenje sta nujna vsebinsko ustrezna in pravočasna informiranost o tveganju ter izdelan preventivni program.

## SKLEPI

- Ljudi, zdravljenega zaradi raka v otroštvu, 25 let po diagnozi bremeni 12-odstotno tveganje nastanka nove neoplazme. Ogroženost z nekaterimi oblikami raka, npr. s Hodgkinovim limfomom, je lahko še znatno večja; tveganje po 25 letih doseže kar 25 %.
- Prognoza pri sekundarnih neoplazmah je odvisna od vrste tumorja. Pri zgodnjem odkritju je možna trajna ozdravitev v več kot polovici primerov.

- Zaradi večje ogroženosti s sekundarnimi neoplazmami je treba ljudi, zdravljene zaradi raka v otroštvu, zdravstveno spremljati do smrti.

## LITERATURA

1. Parkin DM, Chen VW, Ferlay J, Galceran J, Storm HH, Whelan SL. Cancer registration: Principles and methods. Lyon: IARC Scientific Publications 1991 (95).
2. Jazbec J, Ecimovic P, Jereb B. Second neoplasms after treatment of childhood cancer in Slovenia. *Pediatr Blood Cancer* 2004; 42 (7); 578-81.
3. Olsen JH, Garwicz S, Hertz H, Jonmundsson G, Langmark F, Lanning M, et al. Second malignant neoplasms after cancer in childhood and adolescence. *Br Med J* 1993; 307: 1030-6.

# POZNE OKVARE ŽLEZ Z NOTRANJIM IZLOČANJEM

Lorna Zadavec-Zaletel

## UVOD

Preživetje otrok z malignimi boleznimi se je v zadnjih treh desetletjih zelo zvečalo zaradi napredka v diagnostiki in terapiji raka. Ker hkrati incidenca raka pri otrocih narašča, je med nami vsako leto več mladih odraslih, ki so se v otroštvu zdravili zaradi raka (1). Terapija večine otroških tumorjev je multimodalna (kombinirana uporaba citostatikov, ionizirajočega sevanja in kirurškega zdravljenja). Žal ne deluje le na rakavo tkivo, povzroča tudi poškodbe zdravih tkiv in organov, takojšne in pozne (2). Med slednjimi so pogoste okvare žlez z notranjim izločanjem.

Okvara žlez z notranjim izločanjem je lahko posledica okvare hipotalamusa ali hipofize (terciarna oz sekundarna okvara) ali okvare žleze same (primarna okvara) (3).

## OKVARA HIPOTALAMUSA IN HIPOFIZE

Hipotalamus je del osrednjega živčevja, ki povezuje živčni in endokrini sistem. Poškodba hipotalamusa in hipofize lahko nastane zaradi:

- lokacije tumorja same ali/in operacijskega posega v tem področju možganov (npr. tumor hipofize, kraniofaringeom);
- obsevanja tumorjev možganov (pa tudi nosnega žrela) in profilaktičnega obsevanja glave z ionizirajočimi žarki pri bolnikih z levkemijo, ko sta velikokrat v obsevalnem polju tudi hipotalamus in hipofiza. Hipotalamus je za okvaro z ionizirajočim sevanjem dozvetnejši kot hipofiza, od hipotalamusnih nevrosekretornih nevronov pa so najbolj občutljivi tisti, ki izločajo sproščevalni hormon somatotropina (GRF) (4, 5).

Stopnja poškodbe hipotalamusa in hipofize je odvisna od

- *odmerka ionizirajočega sevanja*: že profilaktično obsevanje glave otrok z levkemijo (odmerek 1800–2400 cGy) povzroči posredno – z okvaro hipotalamusa – prehodno motnjo v spontanem izločanju rastnega hormona (STH) in s tem upočasnjeno otrokovo rast. Večji odmerki (nad 3000 cGy) pa lahko povzročijo poleg zmanjšanega izločanja STH še sekundarno in terciarno hipofunkcijo raznih žlez z notranjim izločanjem (ščitnice, spolnih žlez, nadledvičnice) in celo panhipopituitarizem (odmerki nad 5500 cGy) (5). V hipotalamusu je tudi center, ki izloča prolaktin inhibirajoči hormon. Ionizirajoče sevanje lahko ta center okvari in povzroči hiperprolaktinemijo s posledično inhibicijo spolnih žlez in pulzirajočega sproščanja sproščevalnega hormona gonadotropinov (LH-RH);

- *bolnikove starosti* v času zdravljenja: pri otrocih, zdravljenih v zgodnejših letih, se pogosteje zmanjša izločanje STH, kot pri starejših (5);
- *opazovalne dobe*: prevalenca motenj zaradi okvare hipotalamusa in hipofize po obsevalnem zdravljenju narašča z opazovalno dobo. Največja incidenca teh motenj je eno do pet let po zdravljenju. Ugotavljajo tudi povezavo med odmerkom ionizirajočega sevanja in začetkom zmanjšane izločanja STH; po večjem odmerku se motnja po končanem obsevalnem zdravljenju pojavi prej kot po manjšem odmerku (6).

## OKVARA ŠČITNICE

Okvara ščitnice je pogosta pozna posledica zdravljenja otroškega raka. Ščitnica je največkrat poškodovana zaradi ionizirajočega sevanja, redko zaradi kirurškega posega (rak ščitnice) (7, 8). Zaradi svoje anatomske lege je ščitnica pogosto v obsevalnem polju, npr. pri obsevalnem zdravljenju limfomov, tumorjev glave in vratu, nekaterih možganskih tumorjev in pri obsevanju celega telesa pred transplantacijo kostnega mozga (9). Okvara ščitnice se največkrat kaže kot primarna hipotiroza, pogosteje latentna kot manifestna. Verjetnost hipofunkcije ščitnice po obsevanju narašča z večanjem odmerka ionizirajočega sevanja. Po navadi je za nastanek primarne hipotiroze potreben odmerek, večji od 3000 cGy (8). Nekateri so zaznali večjo incidenco primarne hipotiroze pri bolnikih, ki so v sklopu zdravljenja prejeli tudi kemoterapijo. Prevalenca primarne hipotiroze pa narašča z opazovalno dobo. Najpogosteje se pojavi v prvih treh letih po obsevalnem zdravljenju, lahko pa tudi dvajset in več let po končanem zdravljenju (7). Pri nakaterih bolnikih je hipotiroza lahko le prehodna.

Ionizirajoče sevanje zveča tudi tveganje za nastanek Gravesove bolezni ščitnice, Hashimotovega tiroiditisa ter benignih in malignih tumorjev ščitnice (7).

## OKVARA SPOLNIH ŽLEZ

Okvara spolnih žlez se kaže kot primarni hipogonadizem. Najpogosteje je posledica neposredne poškodbe spolnih žlez s kemoterapijo, ionizirajočim sevanjem in/ali operacijskim posegom (10).

### Okvara testisov

V testisu sta endokrina funkcija (Leydigove celice) in spermiogeneza (klični epitelij) ločeni. Okvaro tkiva testisov lahko povzročijo:

- *ionizirajoče sevanje*: klični epitelij testisov lahko okvarijo že majhni odmerki ionizirajočega sevanja. Nekateri klične celice lahko uniči že enkratni odmerek, velik 15 cGy. Frakcionirano obsevalno zdravljenje (aplicirano

v več manjših odmerkih) je bolj škodljivo, ker izprazni zalogo kličnih celic (11). Stopnja okvare spermatogeneze in čas, v katerem le-ta popolnoma okreva, sta odvisna od velikosti odmerka ionizirajočega sevanja na testis. Po enkratnem odmerku na testis, ki je manjši od 100 cGy, se spermatogeneza povrne v 9–18 mesecih, po odmerku 200–300 cGy v 30 mesecih in po odmerku 400–600 cGy po več kot 5 letih (lahko celo po več kot 10 letih). Enkratni odmerki, ki so večji od 600 cGy, povzročijo nepovratno okvaro spermatogeneze. Po frakcioniranem obsevanju pa lahko že skupni odmerek, večji od 150 do 200 cGy, povzroči dokončno azospermijo. Oligospermija ali azospermija se lahko pojavita že med obsevanjem oz. največkrat v obdobju 2–3 mesecev od začetka obsevalnega zdravljenja (11). Leydigove celice so za toksično delovanje ionizirajočega sevanja manj občutljive kot klične celice. Za njihovo okvaro je potreben večji frakcionirani odmerek ionizirajočega sevanja (nad 1500 cGy) kot za okvaro spermioogeneze (nad 100 cGy), zato klinično pomembna okvara Leydigovih celic nastane le po neposrednem obsevanju testisov (12). V predpubertetnem obdobju so za toksično delovanje ionizirajočega sevanja najbolj občutljive. Njihova okvara se lahko razvije v nekaj letih po obsevanju in običajno se ne popravi. Po manjših odmerkih (nad 75 cGy) pa lahko pride do disfunkcije Leydigovih celic (kompenzirana insuficienca z normalno ravno testosterona). Pri obsevanju so testisi redko neposredno v obsevalnem polju, izpostavljeni pa so sipanemu sevanju (npr. pri obsevanju trebuha). Prehodno oligospermijo in dvig FSH so ugotovili že pri bolnikih, ki so po obsevanju trebuha zaradi Hodgkinove bolezni prejeli na testise odmerek, večji od 20 cGy. Odmerek razreda velikosti 100–300 cGy pa lahko povzroči dokončno azospermijo. Odmerek sipanega sevanja na testise lahko dodatna zaščita med obsevanjem zmanjša na < 50 cGy, kar pa je združljivo z normalno funkcijo testisov. Testisi so neposredno v obsevalnem polju le pri radioterapiji, ki jo zahteva infiltracija testisov z levkemičnimi celicami pri levkemiji (običajni frakcionirani odmerek je 2000–2400 cGy) in pri radioterapiji celega telesa pred transplantacijo kostnega mozga (običajni frakcionirani odmerek je 1200–1500 cGy). Po tako velikih odmerkih na testise nastane dokončna azospermija in tudi disfunkcija Leydigovih celic (z normalnim izločanjem testosterona), pri odmerkih nad 2000 cGy pa nastane takšna poškodba, ki povzroči zmanjšano izločanje hormona in zapoznili razvoj sekundarnih spolnih znakov (12).

- **kemoterapija:** od citostatikov so za tkivo testisov najbolj toksični alkilirajoči agensi (AA), ki se uporabljajo za zdravljenje pri številnih rakih v otroški dobi (10). Citostatiki iz te skupine so: ciklofosamid (Cy), busulfan, melfalan, dušikova gorčica (*nitrogen mustard*, NM), DTIC, preparati nitrozouree (CCNU, BCNU), prokarbazin, ifosfamid, busulfan. Ponavadi je za povzročitev azospermije potreben skupni odmerek Cy večji od 10 g/m<sup>2</sup>,



so pa ugotovili normospermijo po monokemoterapiji s Cy celo v skupnem odmerku  $21 \text{ g/m}^2$ . Pri Hodgkinovi bolezni se je pogosto uporabljala kemoterapija po shemi MOPP (*nitrogen mustard* (NM), vinkristin (VCR), prokarbazin (PBZ) in prednison). NM in PBZ lahko v odvisnosti od doze povzročita aplazijo kličnih celic. Šest ali več ciklusov kemoterapije po tej shemi povzroči azospermijo v 80–90%. Kemoterapija po shemi OPPA (VCR, prednison, PBZ in adriamicin) ali COPP (Cy, VCR, PBZ, prednison) povzroči azospermijo približno polovici bolnikov. Kemoterapija po shemi ABVD (adriamicin, bleomicin, vinblastin in DTIC), ki se uporablja pri Hodgkinovi bolezni, ponavadi ne povzroči trajne azospermije. Okvara spermiogeneze s kemoterapijo je lahko le prehodna, saj se spermiogeneza lahko povrne v do 10 letih po končanem zdravljenju. Po zdravljenju s kemoterapijo, ki vsebuje AA, lahko nastane tudi disfunkcija Leydigovih celic (z normalnim izločanjem testosterona).

## Okvara jajčnikov

V jajčniku se v foliklih tvorijo spolni hormoni in sproščajo spolne celice; poškodba jajčnikov zato pomeni okvaro reproduktivne in endokrine funkcije. Za razliko od testisov v jajčniku ni kličnih spolnih celic, podobnih spermatogonijem, ki bi se lahko repopulirale. Preliminarni stadiji oogeneze so zaključeni kmalu po rojstvu, pglavilni del celične populacije v jajčniku so oociti v mirujočem stadiju profaze.

Okvaro tkiva jajčnikov lahko povzročijo:

- *ionizirajoče sevanje* povzroči okvaro funkcije jajčnika v odvisnosti od skupnega odmerka in starosti. Zaradi anatomske lege v medenici so jajčniki pri obsevanju trebuha večkrat kot testisi v obsevalnem polju ali v njegovi neposredni bližini. Ionizirajoče sevanje igra pomembno vlogo pri nastanku infertilitnosti deklet po zdravljenju zaradi raka v otroštvu. Ohranitev funkcije jajčnika je odvisna od sposobnosti popravila poškodbe posameznega oocita, zato je okvara po obsevanju z več manjšimi frakcijami manjša od tiste po obsevanju z večjo frakcijo zaradi večje možnosti popravila poškodbe med dvema manjšima frakcijama. Pomemben vir informacij o delovanju ionizirajočega sevanja na jajčnike je bilo frakcionirano obsevanje jajčnikov z namenom izzvati zgodnjo menopavzo (sterilizacijo). Tako je za sterilizacijo žensk, starih več kot 40 let, zadostovalo ionizirajoče sevanje v odmerku na jajčnike 400–700 cGy (v 4 frakcijah), za mlajše ženske je potreben frakcionirani odmerek, velik 1250–1500 cGy, pri mlajših od 10 let celo 2000 cGy (13). Manjši odmerki na jajčnike lahko povzročijo prehodno motnjo menstruacijskega ciklusa v trajanju nekaj mesecev ali več let. Z okvaro jajčnikov je povezan tudi zapoznel pubertetni razvoj. S kirurško premestitvijo ovarijev iz obsevalnega polja ali na njegov rob (ovaropeksija) in dodatno svinčeno zaščito tako umak-

njenih ovarijev med obsevanjem je mogoče zmanjšati odmerek na jajčnike za 80–90 %, če ne gre za obsevalno zdravljenje medenice ali celega trebuha. Na tak način je mogoče ohraniti ovarijsko funkcijo. Jajčniki so v obsevalnem polju ali v njegovi bližini pri obsevanju bezgavk pod prepono pri Hodgkinovi bolezni, pri radioterapiji trebuha zaradi Wilmsovega tumorja, tumorjev zarodnih celic, pri obsevanju celega telesa pred transplantacijo kostnega mozga in pri obsevanju celega spinalnega kanala pri nekaterih možganskih tumorjih (13).

- *kemoterapija*: jajčniki so za škodljivo delovanje citostatikov manj občutljivi kot testisi (spermiogeneza). Za škodljivo delovanje kemoterapevtikov so najbolj občutljivi rastoči in preovulatorni folikli, zato so jajčniki v predpubertetnem obdobju po kemoterapiji manj okvarjeni kot v popubertetnem obdobju. Od citostatikov so najbolj toksični AA, okvara jajčnikov pa je odvisna od velikosti odmerka citostatikov in od starosti bolnice (13, 14). V največ študijah so analizirali učinek kemoterapije, ki se uporablja proti Hodgkinovi bolezni. Za jajčnike je, podobno kot za testise, najbolj škodljiva kemoterapija s shemo MOPP ali MVPP. Ta vrsta ( $\geq 6$  ciklov) lahko povzroči ovarijsko insuficienco z amenorejo pri približno 10 % bolnic, zdravljenih v otroštvu, kemoterapija po shemi ABVD pa ne povzroča ovarijske insuficiencie. Kemoterapija, ki se uporablja za zdravljenje bolnikov z levkemijo, ponavadi ni gonadotoksična, so pa odkrili amenorejo po shemi, ki je vključevala busulfan. Pri zdravljenju otroških malignomov se vedno več uporablja tudi zdravljenje s transplantacijo kostnega mozga. Po kemoterapiji z velikimi odmerki busulfana (16 mg/kg) in Cy (200 mg/kg) se pojavi ponavadi nepovratna ovarijska insuficienca, tako pri mlajših kot pri starejših bolnicah.

Dekleta, ki so zdravljena z AA in/ali obsevanjem pod prepono, ogroža zgodnja menopavza (v starosti 31 let pri 42 % bolnic, ki so imele v otroštvu kemoterapijo z AA in RT pod prepono) (15).

## OKVARA NADLEDVIČNIC

Okvara nadledvičnic je zelo redka pozna posledica zdravljenja raka v otroštvu, ker sta žlezi dokaj neobčutljivi tako za kvarne učinke ionizirajočega sevanja kot citostatikov in sta paren organ. Delovanje nadledvičnic je po navadi posledica zmanjšane izločanja adrenokortikotropnega hormona (ACTH) po okvari hipotalamo-hipofizne osi z ionizirajočim sevanjem (odmerek mora biti večji od 5000 cGy). Ponavadi gre torej za sekundarni in ne primarni hipokortizem (4, 5).

## VPLIV ZDRAVLJENJA NA OTROŠKO RAST

Zdravljenje otrok z rakom lahko povzroči njihov zastoj v rasti in zmanjša doseženo končno višino. K zastoj v rasti prispeva več dejavnikov:

- *zmanjšano izločanje STH*, spolnih hormonov (primarni, sekundarni ali terciarni hipogonadizem) in ščitničnih hormonov (primarna, sekundarna ali terciarna hipotiroza);
- *prezgodnja puberteta* (pojav sekundarnih spolnih znakov pred 8. oz. 9. letom starosti pri deklicah oz. dečkih). Prezgodnjo puberteto spremlja prezgodnje zapiranje ravnih špranj in s tem skrajša čas, v katerem STH lahko pospešuje rast organizma. Po obsevanju glave z majhnimi odmerki ionizirajočega sevanja (velikosti 1800–2400 cGy, kar se uporablja pri profilaktičnem obsevanju glave pri levkemiji) se pogosto pojavi prezgodnja puberteta, ki je posledica aktivacije hipotalamo-hipofizno-gonadne osi zaradi hipotalamične motnje, povzročene z ionizirajočim sevanjem (16, 17). Po obsevanju glave z majhnimi odmerki se prezgodnja puberteta pojavlja pogosteje pri deklicah, pri velikih odmerkih pa razlike med spoloma ni;
- *okvara rastnega hrustanca z ionizirajočim sevanjem*: ionizirajoče sevanje zavre proliferacijo hondroblastov in okrne nastajanje matriksa. Odmerek, velik 1000–2000 cGy, povzroči delni, odmerek, večji od 2000 cGy, pa popolni zastoj enhondralne rasti kosti (18). Kadar je v obsevalnem polju večji del otrokove hrbtenice (npr. pri obsevanju spinalnega kanala pri nekaterih možganskih tumorjih, pri obsevanju limfomov...), je posledica zaostanka v rasti hrbtenice telesno nesorazmerje med trupom in udi. Podobno kot rast hrbtenice lahko obsevanje zavre rast katerekoli kosti, če je njen rastni hrustanec v obsevalnem polju. Vpliv ionizirajočega sevanja na rastni hrustanec je izrazitejši, če je otrok v času obsevanja v obdobju intenzivne rasti, to je pred 6. ali med 1. in 13. letom starosti.
- *aktivna bolezen, intenzivna kemoterapija, spremljajoče okužbe, nezadostno prehranjevanje, zdravljenje z visokimi odmerki kortikosteroidov*.

## IZSLEDKI RAZISKAVE DELOVANJA ŽLEZ Z NOTRANJIM IZLOČANJEM PRI MLADIH, OZDRAVLJENIH RAKA, NA ONKOLOŠKEM INŠTITUTU

### Preiskovanci

Leta 1986 smo na Onkološkem inštitutu začeli slediti pozne posledice pri mladih ljudeh, ki so se v otroštvu zdravili zaradi raka. Spremljamo mladostnike, ki so se zdravili zaradi raka v otroški dobi (0–15 let) in so ozdravljeni. K nam pridejo, ko dopolnijo 15 let starosti in je od konca zdravljenja minilo najmanj tri leta (19, 20). V Registru raka Republike Slovenije je bilo v letih

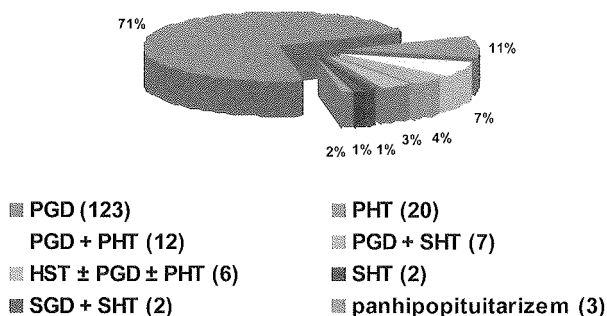
1968–2002 registriranih 1868 bolnikov, ki so bili v času postavitve diagnoze mlajši od 16 let. Od teh jih je bilo v času raziskave živih 1036; 871 je bilo v času študije starejših od 15 let in več kot 3 leta po zaključenem zdravljenju in 660 jih je bilo vključenih v naše sledenje (47 bolnikov smo izgubili iz študije, 116 jih spremljajo na Pediatrični kliniki, 48 bolnikov je zavrnilo nadaljnje sodelovanje). Endokrinološko smo testirali 435 bolnikov (nekateri testiranja še niso opravili, nekateri ga niso sprejeli). Ob diagnozi maligne bolezni so bili stari 0–16 let (mediana 9 let), hormonsko testiranje pa so imeli 3–32 let (med. 11,5 let) po končanem zdravljenju v starosti 14–42 (med. 20) let.

## Metode

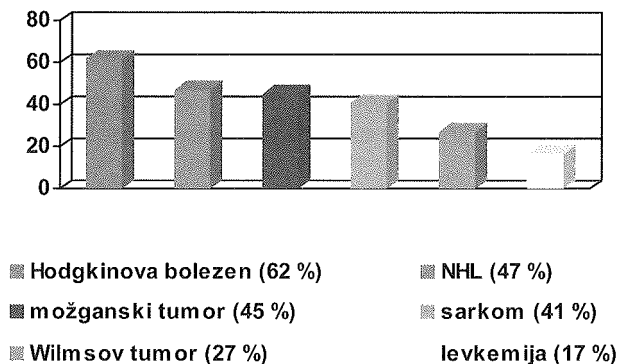
Endokrinološko testiranje je vključevalo klinični pregled pri endokrinologu in laboratorijsko testiranje. Okvaro *ščitnice* smo iskali s palpacijo in določanjem serumskih koncentracij T4, T3, tireoglobulina, ščitničnih protiteles ter vrednosti TSH pred stimulacijo s tirotropin sproščajočim hormonom (TRH) in 30 minut po njej. To testiranje razkrije že subklinično okvaro ščitnice. Če smo v ščitnici našli gomolje, smo napravili aspiracijsko biopsijo, scintigrafski pregled ščitnice z radioaktivnim tehnejem, jodom in ultrazvočno preiskavo vratu. Za oceno delovanja *spolnih žlez* je endokrinolog v anamnezi povprašal po začetku in poteku pubertete ter med drugim določil tudi Tannerjev stadij pubične poraščenosti in razvoja genitalij. Morebitno okvaro smo natančneje opredelili z določanjem bazalne serumske koncentracije testostetona, estradiola ter koncentracije LH in FSH pred aplikacijo gonadotropin sproščajočega hormona (GnRH) in po njej. V sklopu testa TRH smo določili tudi bazalno vrednost prolaktina in vrednost le-tega po stimulaciji. Če smo našli zmanjšano delovanje spolnih žlez, smo mladostnika napotili v ambulantno za reprodukcijo, če je to želel. Tam opravijo natančnejši pregled fertilitnosti (pri moških pregledajo spermo) in ocenijo možnosti zanositve. Zmanjšano izločanje ravnega hormona – *hiposomatotropizem* – smo ugotavljali z določanjem pacientove višine (primerjava z višino staršev in sorojencev) in določanjem serumske koncentracije somatomedina C. Če je bila znižana, smo naredili stimulacijski test ravnega hormona z glukagonom v spanju. Morebitno motnjo v izločanju TSH, LH in FSH iz hipofize ter GnRH in TRH iz hipotalamusa smo ugotavljali z zgoraj omenjenim testom za Gn-RH in TRH. Delovanje *skorje nadledvične žleze* smo določali le pri tistih, pri katerih smo pričakovali, da je okvarjena (po obsevanju glave z večjimi odmerki ionizirajočega sevanja), in sicer z merjenjem koncentracije serumskega kortizola pred aplikacijo ACTH in po njej.

## Rezultati

Disfunkcijo delovanja žlez z notranjim izločanjem smo ugotovili pri 175 (41 %) od 435 preiskanih bolnikov, pri 27 % žensk in 50 % moških. Slika 1 prikazuje vrste okvar žlez z notranjim izločanjem, ki smo jih ugotovili pri preiskovancih. Največji delež bolnikov je imel okvaro in disfunkcijo spolnih žlez, hipokortizem so imeli le 3 bolniki v sklopu panhipopituitarizma. Slika 2 pa prikazuje deleže okvare žlez z notranjim izločanjem glede na diagnozo maligne bolezni.



Slika 1. Vrsta okvare žlez z notranjim izločanjem pri 175 bolnikih. PGD – primarna disfunkcija gonad (okvara in disfunkcija), PHT – primarna hipotiroza, SGD – sekundarna disfunkcija gonad, SHT – sekundarna hipotiroza, HST – hiposomatotropizem.



Slika 2. Pogostost okvare žlez z notranjim izločanjem glede na diagnozo maligne bolezni.

Največ delež okvar žlez z notranjim izločanjem so imeli tisti bolniki, ki so se zdravili zaradi Hodgkinove in ne-Hodgkinove bolezni, bolniki z možganskimi tumorji, najmanjši delež okvar pa tisti, ki so se zdravili zaradi levkemije.

## ZAKLJUČKI

Pozne posledice, tako endokrinološke kot ostale, so med mladimi, ki so se zdravili zaradi raka v otroštvu, pogoste, zato jih je zelo pomembno čim prej odkriti in jih začeti zdraviti že takrat, ko še ne povzročajo klinično pomembnih težav. Tako izboljšamo življenje teh mladih ljudi.

## LITERATURA

1. Young JL, Gloecker L, Silveberg E, Horm JW, Miller RW. Cancer incidence, survival and mortality for children younger than than age 15 years. *Cancer* 1986; 58 (Suppl 2): 598–602.
2. Meister LA, Meadows AT. Late effects of childhood cancer therapy. *Curr Probl Pediatr* 1993, 23 (3): 102–31.
3. Oberfield SE, Chin D, Uli N, David R, Sklar C. Endocrine late effects of childhood cancers. *J Pediatr* 1997; 131: S37–41.
4. Constine 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.
5. Gleeson HK, Shalet SM. The impact of cancer therapy on the endocrine system in survivors of childhood brain tumours. *Endocr Relat Cancer* 2004; 11 (4): 589–602.
6. 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.
7. Hancock SL, Cox RS, McDougall IR. Thyroid diseases after treatment of Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 1991; 325: 599–605.
8. Fuks Z, Glatstein E, Marsa GW, Bagshaw MA, Kaplan HS. Long-term effects of external radiation on the pituitary and thyroid glands. *Cancer* 1976; 37: 1152–61.
9. Sklar C, Kim T, Ramsay N. Thyroid dysfunction among long-term survivors of bone marrow transplantation. *Am J Med* 1982; 73: 688–94.
10. Müller J. Impact of cancer therapy on the reproductive axis. *Horm Res* 2003; 59: 12–20.
11. Sandeman TF. The effects of X irradiation on male human fertility. *Br J Radiol* 1966; 39: 901–7.
12. Shalet SM, Horner A, Ahmed SR, Morris-Jones PH. Leydig cell damage after testicular irradiation for lymphoblastic leukaemia. *Med Pediatr Oncol* 1985; 13: 65–8.
13. Stillman RJ, Schiff I, Schinfeld J. Reproductive and gonadal function in the female after therapy for childhood malignancy. *Obstet Gynecol Surv* 1982; 37: 6: 385–93.
14. Rivkees SA, Crawford JD. The relationship of gonadal activity and chemotherapy-induced gonadal damage. *JAMA* 1988; 259: 2123–5.
15. Byrne J, Fears TR, Gail MH, Pee D, Connelly RR, Austin DF, et al. Early menopause in long-term survivors of cancer during adolescence. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166: 788–93.

16. Leiper AD, Stanhope R, Kitching P, Chessells JM. Precocious and premature puberty associated with treatment of acute lymphoblastic leukemia. *Arch Dis Child* 1987; 62: 1107-12.
17. Sklar C, Mertens A, Walter A, Mitchell D, Nesbit M, O'Leary M, et al. Final height after treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia: comparison of no cranial irradiation with 1800 and 2400 centigrays of cranial irradiation. *J Pediatr* 1993; 123: 59-64.
18. Parker RG, Berry HC. Late effects of therapeutic irradiation on the skeleton and bone marrow. *Cancer* 1976; 1162-71.
19. Jereb B. Model for long-term follow-up of survivors of childhood cancer. *Med Pediatr Oncol*. 2000; 34 (4): 256-8.
20. Zaletel LZ, Bratanic N, Jereb B. Gonadal function in patients treated for leukemia in childhood. *Leuk Lymphoma*. 2004; 45 (9): 1797-802.
21. Zaletel LZ. Dejavniki tveganja za hipogonadizem po zdravljenju raka v otroštvu. Doktor-ska naloga. Ljubljana: Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta, 2006.

# OKVARA SRCA PO ZDRAVLJENJU RAKA V OTROŠTVU

*Veronika Velenšek-Prestor*

## UVOD

Z okvaro srca po zdravljenju sta vzročno povezana obsevanje in kemoterapija. Obsevanje okvari perikard, zaklopke, miokard in prevodni sistem ter spodbudi nastanek zgodnje ateroskleroze. Hkrati večja kardiotsični učinek citostatikov. Med citostatiki so za srce najbolj toksični antraciklini. Znana je tudi večja kardiotsičnost pri sočasnem zdravljenju z obsevanjem in antraciklini ter antraciklini in alkilirajočimi sredstvi (1–7).

Kardiotsičnost kemoterapije in obsevanja je odvisna od več dejavnikov. Slednji se lahko nanašajo na bolnika (spol in starost ob diagnozi), na bolezen (vrsta maligne bolezni) in način zdravljenja (kemoterapija, obsevanje, skupni odmerki, enkratni odmerki). Pomembno je tudi trajanje opazovanja. Dejavniki tveganja pa se med seboj prepletajo in je njihov individualni vpliv težko dobro opredeliti. Zelo pomembna so tudi individualna bolnikova občutljivost na kardiotsično zdravljenje in detoksifikacijski encimi v miokardu (1, 5–10).

## NAMEN RAZISKAVE

V raziskavi nas je zanimala pogostost pozne okvare srca po zdravljenju raka v otroštvu v letih 1968–98 v Sloveniji s kemoterapijo, obsevanjem, operacijo ali njihovo kombinacijo in opredelili skupine, pri katerih je tveganje za okvaro srca največje, in tiste, kjer je tveganje zanjo najmanjše.

## PREISKOVANCI IN METODE

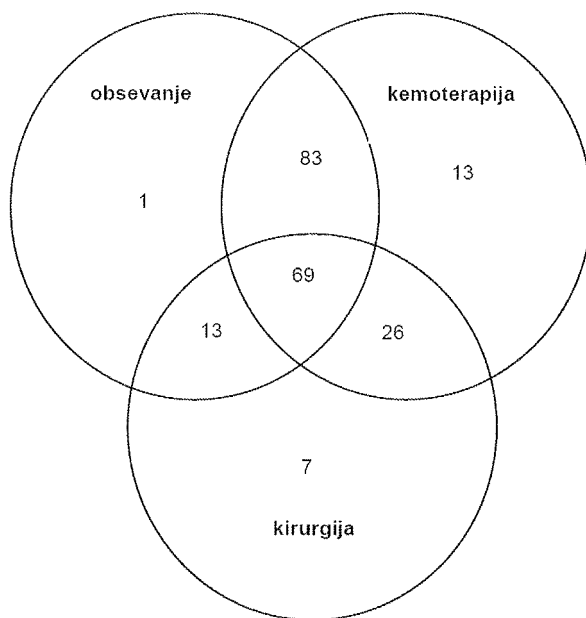
V raziskavo smo vključili 211 bolnikov, 113 moških in 98 žensk, ki so se zdravili zaradi raka v letih 1968–1998, ko so bili stari od dva meseca do osemnajst let. Imeli so razne oblike maligne bolezni (tabela 1), največ pa akutno limfoblastno levkemijo. Kardiološko oceno smo delali, ko so bili stari več kot osemnajst let in vsaj pet let po končanem zdravljenju.

Otroci so bili zdravljeni z operacijo, z obsevanjem, s kemoterapijo ali s kombinacijo vseh treh načinov zdravljenja (slika 1). Potek zdravljenja je bil pri nekaterih načrtovan individualno glede na obseg bolezni in splošno zdravstveno stanje. Zaradi velike raznolikosti zdravljenja v raznih obdobjih smo bolnike razdelili v obdobja (1968–1978, 1979–1988 in 1989–1998).



*Tabela 1. Porazdelitev bolnikov glede na diagnozo maligne bolezni*

Maligna bolezen	Število (odstotni delež) bolnikov
Levkemija	77 (36,5 %)
Ne-Hodgkinov limfom	22 (10,5 %)
Hodgkinov limfom	54 (25,6 %)
Sarkomi	25 (11,8 %)
Tumorji osrednjega živčevja	17 (8 %)
Ostali tumorji	16 (7,6 %)



*Slika 1. Porazdelitev bolnikov glede na način zdravljenja.*

Porazdelitev bolnikov po načinu njihovega zdravljenja prikazuje slika 1. Operiranih je bilo 56 otrok, 56 jih je imelo biopsijo, 191 kemoterapijo, 166 je bilo obsevanih, pri čemer je imelo srce v obsevalnem polju 56 otrok. Skupni odmerek obsevanja na področje srca je znašal 10–42 Gy. Kemoterapijo z antraciklini je imelo 146 otrok v skupnem odmerku 50–620 mg/m<sup>2</sup>. Sočasno kemoterapijo z antraciklini in alkilirajočimi sredstvi je prejelo 136 otrok. Kemoterapijo z antraciklini in obsevanje srca je zaporedno imelo 33 otrok.

Opazovanje je trajalo 5–32 let, povprečno 16 let.

Preiskave za oceno strukture in delovanja srca so obsegale anamnezo, fizikalni pregled, elektrokardiogram (EKG), obremenitveno testiranje na sobnem kolesu in ehokardiografijo.

Za obdelavo podatkov smo uporabili opisno in univariatno analizo (test hi-kvadrat) ter multivariatno analizo (model odločitvenega drevesa).

## REZULTATI

Pri 112 bolnikih (53 %) smo ugotovili spremembe v strukturi ali delovanju srca, ki pa niso bili simptomatske. Spremembe v EKG je imelo 19 bolnikov (9,2 %), nanje ni vplival nobeden od testiranih dejavnikov tveganja. Pri obremenitvenem testiranju 83 bolnikov ni doseglo pričakovane delovne obremenitve. Vrsta maligne bolezni ( $p = 0,00001$ ) in kirurški poseg ( $p = 0,049$ ) sta vplivala na doseženo delovno obremenitev v univariatni analizi, multivariatna analiza pa med izbranimi dejavniki tveganja ni našla takega, ki bi vplival na izid.

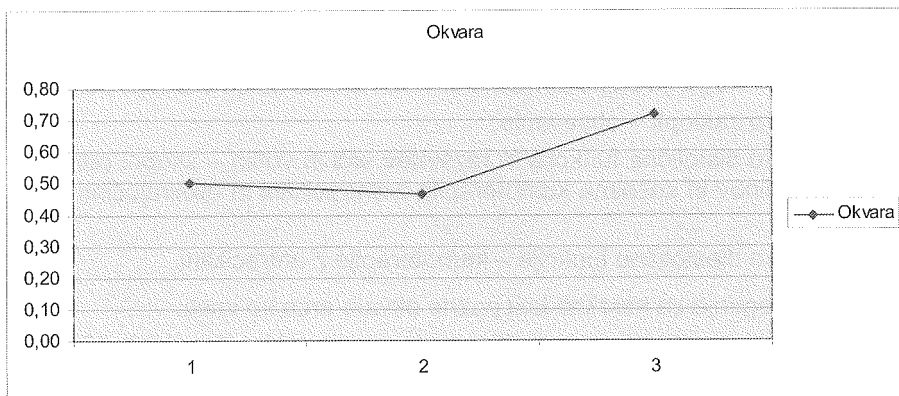
Okvaro zaklopk je imelo 48 bolnikov (23 %). Obsevanje srca je vplivalo na okvaro zaklopk ( $p = 0,00001$ ) tako po univariatni kot multivariatni analizi. Okvaro sistolične funkcije je imelo 15 bolnikov (7,2 %), zvečane srčne votline z okvaro sistolične funkcije pa 9 bolnikov. Skupni odmerek antraciklinov ( $p = 0,003$ ) in hkratno zdravljenje z antraciklini in alkilirajočimi sredstvi ( $p = 0,049$ ) sta imela vpliv na zvečanje srčne votline. K okvari sistolične funkcije sta prispevali vrsta maligne bolezni ( $p = 0,033$ ) in sočasna kemoterapija z antraciklini in alkilirajočimi sredstvi ( $p = 0,05$ ).

Pri 57 bolnikih (28 %) smo ugotovili okvaro diastolične funkcije. V univariatni analizi sta k nastanku njene okvare prispevala obsevanje ( $p = 0,014$ ) in kemoterapija z antraciklini ( $p = 0,013$ ), v multivariatni analizi pa so se kot edini dejavnik tveganja za okvaro diastolične funkcije pokazali antraciklini.

Rezultati multivariatne analize z odločitvenimi drevesi so pokazali, da je obdobje zdravljenja maligne bolezni dejavnik, ki ima najmočnejši vpliv na okvaro srca. Skupina z največjim tveganjem za okvaro srca so bolniki, ki so

bili zdravljeni v zadnjem obdobju, to je v letih 1989 –1998. Pri njih je bila verjetnost za okvaro kar 73-odstotna (slika 2).

Med bolniki, ki so bili zdravljeni poprej (v obdobjih 1968–78 in 1979–88), so imeli večje tveganje (89-odstotno) za okvaro srca tisti bolniki s Hodgkinovo boleznijo, ki so prejeli odmerek obsevanja nad 30 Gy, in tisti, ki so bili zdravljeni zaradi sarkomov (86-odstotno). Najmanjše tveganje za okvaro srca (20-odstotno) pa so imeli bolniki, ki so bili zdravljeni zaradi možganskih tumorjev, in bolniki, ki so prejeli majhen skupni odmerek antraciklinov, manj kot 200 mg/m<sup>2</sup> (12-odstotno).



Slika 2. Pogostost okvare srca v različnih obdobjih zdravljenja (1: 1968–78, 2: 1979–88, 3: 1989–98).

Iz slike 2 je razvidno, da je bila verjetnost za okvaro srca največja v zadnjem obdobju, ko je porasla s približno 50 na 70 odstotkov.

### Srčna smrt

En bolnik je umrl zaradi nenadne srčne smrti 22 let po končanem zdravljenju Hodgkinove bolezni. Zdravljen je bil v dvakrat, v starosti 13 in 14 let, s kemoterapijo in z obsevanjem prizadetih območij, tudi mediastinuma, v skupnem odmerku 30 Gy. Na zadnjem kontrolnem pregledu tri mesece pred smrtjo je bil brez kliničnih težav. Anamneza glede bolezni srca in ožilja je bila negativna. Obremenitvenega testiranja in ehokardiografije še ni opravil. Obdukcija je pokazala fibrozno zadebelitev stene levega prekata, najverjetneje po ishemiji.

Ena bolnica je umrla zaradi kroničnega kongestivnega srčnega popuščanja sedem let po končanem zdravljenju, ki ga je bila deležna zaradi embrionalnega rabdomiosarkoma leve strani prsnega koša, ko je bila stara 3 leta. Dobila je kemoterapijo z antraciklini (velik skupni odmerek) in alkilirajočimi sredstvi in bila obsevana. V obsevalnem polju je imela tudi srce. Ob smrti ni bila v remisiji osnovne bolezni.

## SKLEPI

Pogostost pozne okvare srca pri naših bolnikih, ki so bili zdravljeni v letih 1968–98, je 53-odstotna (112 bolnikov); vsi so bili brez simptomov. Zaradi srčne smrti sta umrla dva (1 %).

Kot dejavniki tveganja za posamezne okvare na srcu so se v analizi pokazali:

- za okvaro zaklopk – obsevanje;
- za okvaro sistolične funkcije in razširitev srčnih votlin – skupni odmerek antraciklinov in sočasna kemoterapija z antraciklini in alkilirajočimi sredstvi;
- za okvaro diastolične funkcije – kemoterapija z antraciklini.

Največje tveganje za kakršne koli pozne okvare srca so imeli:

- vsi bolniki, ki so bili zdravljeni v zadnjem obdobju, tj. v letih 1989 do 1998. Pri njih je bila verjetnost za okvaro 73-odstotna.
- Najmanjše tveganje za pozne okvare na srcu so imeli:
- bolniki, ki so bili zdravljeni v prvem in drugem obdobju zaradi možganskega tumorja;
- bolniki, ki so bili zdravljeni v zgodnejših časovnih obdobjih in so prejeli majhen skupni odmerek antraciklinov.

Ker je delež ugotovljenih sprememb na srcu v zadnjem obdobju velik, je nujno s kardiološkimi preiskavami spremljati vse bolnike, ki so bili zdravljeni zaradi raka v otroštvu s kemoterapijo in obsevanjem. Čeprav bolniki nimajo simptomov, jih ogroža nenadna srčna smrt. Zato jih je treba spremljati z ehokardiografijo najmanj na tri do pet let oziroma glede na ugotovljene spremembe (ocena sistolične funkcije – FS, diastolične funkcije – IVRT, ter strukture in delovanja srčnih zaklopk). Subklinično okvaro zdravimo kot kronično srčno popuščanje funkcijskega razreda 1 ali 2 (inhibitor ACE).

Ob kontrolem pregledu je treba seznaniti bolnike z vplivom vsakdanjih življenjskih navad na zdravje. Priporočimo jim zmerno telesno dejavnost, odsvetujemo pa tekmovalni šport, pri katerem trening obsega dvigovanje uteži in vadbo na napravah (*fitness*). Svetujemo, da se vzdržijo kajenja in pitja alkoholnih pijač, priporočamo pa ustrezno prehrano z malo holesterola in

trigliceridov. Morebitno nosečnost mora spremljati tudi kardiolog. Pri vseh posegih v splošni anesteziji je treba anesteziologa opozoriti, da je pacient zaradi nekdanjega zdravljenja z antraciklini ogrožen z motnjami srčnega ritma (2, 11).

## LITERATURA

1. Truesdell S, Schwarts CL, Clark E, et al. Cardiovascular effect of cancer therapy. In: Schwarts CL, Hobbie WL, Constine LS, Ruccione KS, editors. *Survivors of childhood cancer*. Louis, Mo: Mosby, 1994; 159–75.
2. Schwartz CL. Late effects of treatment in long-term survivors of cancer. *Cancer Treat Rev* 1995; 21: 355–66.
3. Schimmel KJM, Richel DJ, van den Brink RBA, Guchelaar HJ. Cardiotoxicity of cytotoxic drugs. *Cancer Treat Rev* 2004; 30: 181–91.
4. Krischer JP, Epstein S, Cuthbertson DD, Goorin A, Epstein ML, Lipshultz S. Clinical cardiotoxicity following anthracycline treatment for childhood cancer: The pediatric oncology group experience. *J Clin Oncol* 1997; 15: 1544–52.
5. La Monte CS, Yeh SDJ, Straus DJ. Long-term follow-up of cardiac function in patients with Hodgkin's disease treated with mediastinal irradiation and combination chemotherapy including doxorubicin. *Cancer Treat Rep* 1986; 70: 439–44.
6. Velenšek-Prestor V, Rakovec P, Koželj M, Jereb B. Late cardiac damage of anthracycline therapy for acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Hemat Oncol* 2000; 17: 527–40.
7. Goorin AM, Chauvenet AR, Perez Atayde AR, Cruz J, McKone R, Lipshultz SE. Initial congestive heart failure, six to ten years after doxorubicin chemotherapy for childhood cancer. *J Pediatr* 1990; 116: 144–7.
8. Steinherz LJ, Steinherz PG, Tan CTC, Heller G, Murphy L. Cardiac toxicity 4 to 20 years after completing anthracycline therapy. *Jama* 1991; 266: 1672–7.
9. Hancock SL, Tucker MA, Hoppe RT. Factors affecting late mortality from heart disease after treatment of Hodgkin's disease. *Jama* 1993; 270: 1949–55.
10. Pihkala J, Saarinen UM, Lundstrom U, Virtanen K, Siimes MA, Pesonen E. Myocardial function in children and adolescents after therapy with anthracyclines and chest irradiation. *Eur J Cancer* 1996; 32 A: 97–103.
11. Velenšek-Prestor V, Rakovec P, Koželj M, Jereb B. Pomen sledenja srčne funkcije pri mladostnikih, zdravljenih z antraciklini zaradi raka v otroštvu. *Zdrav Vestn* 2000; 69: 499–504.

# POZNE OKVARE LEDVIC PO ZDRAVLJENJU RAKA V OTROŠTVU

*Radoslav Kveder*

## UVOD

Izboljševanje preživetja raka v otroštvu v zadnjih nekaj desetletjih (po zadnjih analizah v ZDA dosega 5-letno preživetje že blizu 80 %, v Sloveniji okrog 70 %), je nedvomno pomembna zgodba o uspehu s konca minulega stoletja (1–5). Smo se pa zaradi tega prisiljeni soočiti z drugim problemom, in sicer z naraščanjem števila mladih ljudi, pri katerih se pojavljajo pozne posledice na različnih organih in organskih sistemih, ki lahko pomembno poslabšajo in skrajšajo njihovo življenje. V ZDA so v osemdesetih letih prejšnjega stoletja ocenili, da je od vsakih 1000 dvajsetletnikov eden, ki je preživel zdravljenje raka v otroštvu (3). Novejše analize kažejo še bolj dramatično sliko, saj naj bi imel takšno zgodovino bolezni kar eden od 640 odraslih, starih 20–39 let (Ries LAG et al., v 6).

Čeprav je proučevanje poznih posledic zdravljenja raka v otroški dobi (mednje uvrščamo zaplete, invalidnost ali neugodne izide bolezni, do katerih pride nekaj mesecev ali let po zaključenem zdravljenju, bodisi kot posledica narave rakave bolezni ali zdravljenja – kemoterapije, ionizirajočega sevanja, operacijskega zdravljenja ali kombinacij – ali obojega) relativno novo, smo že spoznali, da mnoge med njimi ne smemo podcenjevati, saj pomenijo večje tveganje za nastanek resnih kroničnih zapletov, ki potrebujejo nepretrgan in skrben nadzor in ustrezno ter pravočasno oskrbo (6).

Ker so najpogostejši pozni zapleti prikazani v drugih poglavjih zbornika, se bom omejil zgolj na pozne posledice na ledvicah. V primerjavi z nekaterimi drugimi poznimi zapleti, kot so motnje v fizičnem in psihičnem razvoju, motnje v delovanju žlez z notranjim izločanjem, pojavljanje sekundarnih tumorjev itd., so pozne posledice zdravljenja raka v otroški dobi na ledvicah relativno slabo proučene. Precej bolj so poznani akutni učinki. V prispevku se bom omejil na najbolj raziskane pozne posledice ter predstavil najpogostejše vzroke za njihov nastanek, ključne nenormalnosti v integriteti in delovanju ledvic (glomerularna filtracija, motnje v delovanju proksimalnega in distalnega tubula, proteinurija, pojav zvišanega krvnega tlaka), njihovo prepoznavanje ter skušal ovrednotiti njihov pomen za kronično obolevnost.

## PRIZADETOST SEČIL PRI ZDRAVLJENJU RAKA V OTROŠKI DOBI

Najpogostejši razlogi za prizadetost sečil pri otrocih so prikazani v tabeli 1.

Tabela 1. Najpogostejši razlogi za prizadetost sečil pri otrocih.

**Lokacija raka**

nefroblastom (Wilmsov tumor, WT)

**Zdravljenje**

**nefrotoksični učinki citostatikov**

*vrsta citostatika*

ifosfamid (okvara proksimalnega tubula, redkeje distalnega tubula ali okvara glomerulov)

cisplatin, karboplatin (okvara glomerulov, proksimalnega tubula z magnezijurijo in posledično hipomagnezemijo)

ciklofosfamid (redko sekundarni rak mehurja pri ponavljanjem zdravljenju)

metotreksat (pozni učinki malo poznani)

*kombinacija citostatikov* (ifosfamid + cisplatin)

*odmerjanje citostatika*

ifosfamid > 80g/m<sup>2</sup>

*trajanje citostatičnega zdravljenja*

**obsevanje**

*obsevanje samih ledvic*

pozni obsevalni nefritis (proteinurija, zmanjšanje glomerularne filtracije, hipertenzija, stenoza ledvične arterije, kronična trombotična mikroangiopatija)

*obsevanje celega telesa*

pozni obsevalni nefritis (po presaditvi kostnega mozga)

*odmerjanje sevanja*

okvara pri več kot 20 Grayev (Gy) na obe ledvici

*kombinacija s citostatiki ali s poprejšnjo nefrektomijo*

okvara že pri 10 – 15 Gy

*obsevanje medenice*

fibroza mehurja (45 Gy)

**kirurško zdravljenje**

*nefrektomija* (enostranska, obojestranska – delna, redko popolna, WT)

**Spremljajoče, podporno zdravljenje**

Pozni zapleti v integriteti in delovanju sečil (večinoma več let ali 10 let po končanem zdravljenju) se pogosteje pojavljajo pri otrocih, kjer je bilo potrebno **kombinirano zdravljenje** (kirurško, citostatično, obsevalno). Pri kombiniranem zdravljenju se pozni toksični učinki pojavljajo že pri manjših kumulativnih odmerkih citostatikov ali pri manjšem kumulativnem odmerku obsevanja. Včasih je za njihov nastanek usodno spremljajoče podporno zdravljenje, npr. zdravljenje spremljajoče okužbe z antibiotiki (aminoglikozidi) ali antimikotiki (amfotericin B).

Pozne posledice na ledvicah se lahko pojavijo na **ledvičnih telescih** (glomerulih) kot zmanjšana glomerularna filtracija ali *napredujoča kronična ledvična bolezen* (glomeruloskleroza), na **proksimalnih in distalnih ledvičnih kanalčkih** (tubulih) kot Fanconijev sindrom s posledično hipofosfatemijo in hipofosfatemičnim rahitisom, *proksimalno tubulno acidozo* in *hipokaliemijo*,

*distalno tubulno acidozo in nefrogenim diabetesom insipidusom*. Med pozne posledice uvrščamo tudi posledice **generalizirane okvare ledvic** (okvara ledvičnih telesc in kanalčkov), kot sta nastanek *arterijske hipertenzije* in pojav *proteinurije*.

## **Obravnavanje poznih posledic na ledvičnih telescih**

Toksična okvara ledvičnih telesc je pri zdravljenju raka v otroški dobi precej manj poznana od nefrotoksične okvare ledvičnih kanalčkov. Zmanjšanje glomerularne filtracije se med zdravljenjem različnih oblik raka v otroštvu najpogosteje pojavlja kot akutna, reverzibilna motnja. Večinoma ji je pridružena okvara distalnejših delov nefrona, ki se pojavi celo pred glomerularno okvaro. Največkrat so jo opisali po citostatskem zdravljenju. Ugotovili so jo med zdravljenjem s preparati nitrozureje, s cisplatinom, s karboplatinom, z ifosfamidom, redkeje z metotreksatom (7–18).

Precej manj je znanega o tem, kaj se dolgoročno dogaja z ledvičnimi telesci. Zelo malo vemo tudi o tem, kateri so dejavniki, ki so po končanem zdravljenju raka v otroški dobi odgovorni za morebitno napredujočo ledvično okvaro v odraslem obdobju. V eni od redkih raziskav, ki so se lotile obravnave napredujoče okvare ledvičnih telesc po uporabi ifosfamida, so pri 6 od 37 otrok ugotovili zmanjšanje glomerularne filtracije, ki so jo ocenjevali s koncentracijo serumskega kreatinina ali radioizotopnim Tc-99-DTPA očistkom, ki se je pojavila šele 19–36 mesecev po zaključenem zdravljenju. Ti otroci so bili starejši in so prejeli povprečno večji odmerek ifosfamida kot otroci, pri katerih je ostala glomerularna filtracija normalna. Razlika statistično ni bila pomenljiva (14). Vsi otroci z zmanjšano glomerularno filtracijo so imeli tudi znake pridružene tubulne nefrotoksičnosti. Avtorji so opozorili tudi na dva problema, ki sta aktualna še danes: na neustrezno ocenjevanje glomerularne filtracije (serumski kreatinin), zaradi katerega lahko spregledamo že pomembno zmanjšanje ledvičnega delovanja in pozno ter potencialno napredujoče zmanjševanje ledvičnega delovanja pri tej populaciji bolnikov. V drugi raziskavi so pozne nefrotoksične posledice zdravljenja osteosarkoma s kombinacijo cisplatina, ifosfamida in metotreksata pri 18 otrocih oziroma adolescentih primerjali z enako starimi in po spolu primerljivimi zdravimi osebami. Vsi bolniki so imeli 5 let po zaključenem zdravljenju glomerularno filtracijo, ki so jo ocenjevali s kreatininskim očistkom, večjo kot  $80 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ . Pomenljivo negativno korelacijo so prikazali za izmerjeni kreatininski očistek in kumulativni odmerek ifosfamida in cisplatina, ne pa za metotreksat. Pri štirih bolnikih so ugotovili mikroalbuminurijo (18). Pred kratkim je bila objavljena še ena raziskava, katere glavni cilj je bilo proučevanje poznih učinkov na delovanje ledvičnih telesc in ledvičnih kanalčkov pri preživelih bolnikih po zdravljenju raka v otroštvu. Pri 115 bolnikih z levkemijo ali limfomom (60 bolnikov), Wilmsovim tumorjem (22 bolni-



kov) ali solidnimi tumorji (33 bolnikov) so v primerjavi s kontrolno skupino otrok (88 otrok brez dokazljive nenormalnosti v sečilih) ugotovili pomenljivo zmanjšanje glomerularne filtracije le pri bolnikih z Wilmsovim tumorjem (19).

V nedavno zaključenem raziskovalnem projektu smo s sodelavci Onkološkega inštituta proučevali pozne posledice na ledvicah pri 74 bolnikih z zdravljenim rakom v otroštvu, ki smo jim med presejanjem (vanj smo vključili 262 bolnikov) ugotovili kako nenormalnost v ledvičnem delovanju (20). Z raznimi testi smo iskali morebitne nenormalnosti tako v delovanju ledvičnih telesc kot tudi v delovanju ledvičnih kanalčkov. Glomerularno filtracijo smo ocenjevali z vrednostmi serumskega kreatinina, s kreatininskim klirensom in določanjem cistatina C. Ko smo iskali razlike med temi parametri pri različnih vrstah zdravljenega raka, smo pomenljivo statistično razliko lahko potrdili le za cistatin C.

Cistatin C, neglikoliziran nizkomolekularni (13,3 kD) bazični protein, je proteazni zaviralec, ki ga dokaj konstantno izločajo vse jedrne celice. V ledvičnih telescih se v celoti filtrira ter se primarno, skoraj v celoti katabolizira v proksimalnih ledvičnih kanalčkih. Serumske koncentracije tega proteina naj bi bile neodvisne od spola, starosti ali telesne mase. Dnevno nihanje serumskih koncentracij je zelo majhno. Na njegovo vrednost naj ne bi vplivale okužbe ali aktivna vnetja. Določanje je preprosto in komercialno dostopno (nefelometrični *immunoassay*). V dosedanjih raziskavah se je pokazal kot eden najbolj občutljivih kazalcev zgodnjega zmanjšanja GF (21, 22). Pri napredujočih boleznih, kot je npr. diabetična nefropatija, omogoča zgodnje odkrivanje zvečanega tveganja za napredujočo ledvično bolezen kot tudi tveganja za srčno-žilne zaplete. Izkazal pa se je tudi kot pomemben senzitivni parameter za longitudinalno spremljanje ledvičnega delovanja pri napredujočih nefropatijah (23).

Test s cistatinom C se je v naši raziskavi izkazal precej bolj občutljiv za oceno glomerularne filtracije kot serumska koncentracija kreatinina ali kreatininski očistek. Pomembno se je razlikovala predvsem skupina bolnikov po zdravljenju Wilmsovega tumorja, kjer je bila koncentracija cistatina C pomenljivo višja kot pri drugih vrstah raka. Povprečne koncentracije kreatinina in tudi kreatininskega očistka niso kazale na to, da je glomerularna filtracija pri bolnikih po zdravljenju Wilmsovega tumorja v resnici značilno manjša in da je izguba ene ledvice ter dodatna okvara preostale ledvice, nastale med obsevanjem in kemoterapijo, dovolj pomembna za dokazljivo okrnjenost ledvičnega delovanja. Iz poprejšnje raziskave, ki je bila predmet magistrske naloge ene od preiskovalk, se je pokazalo, da obsevanje in kemoterapija najverjetneje preprečita normalno kompenzatorno hipertrofijo zdrave ledvice in je zmanjšana glomerularna filtracija lahko odsev teh dveh dejavnikov (24). Statistično pomenljivo značilnost smo lahko potrdili tudi za povprečne koncentracije cistatina C v odvisnosti od vrste zdravljenja raka.

Koncentracije cistatina C so bile pomenljivo najvišje v skupini, ki je imela trotirno – kirurško, obsevanje in kemoterapijo – zdravljenje (0,89 mg/l, 0,84–0,94 pri 95-odstotnem intervalu zaupanja, v primerjavi z enotirnim: 0,78 mg/l, 0,75–0,82 in dvotirnim zdravljenjem: 0,79 mg/l, 0,76–0,83,  $p = 0,008$ ). Za serumsko koncentracijo kreatinina in kreatinski očistek nismo potrdili pomenljive statistične značilnosti.

Zdravljenje raka v otroštvu pri naši skupini bolnikov ni povzročilo pomembnejšega zmanjšanja glomerularne filtracije. Cistatin C se je pokazal kot precej senzitivnejši označevalec zmanjšane glomerularne filtracije v primerjavi s serumsko koncentracijo kreatinina ali kreatininskom očistkom.

### **Prepoznavanje poznih posledic na ledvičnih kanalčkih**

Ledvični kanalčki (tubuli) so pomembni za uravnavanje bilance vode, elektrolitov in kislinsko-bazno homeostazo. Okvara celic ledvičnih kanalčkov je lahko povezana z lokalizirano ali generalizirano motnjo v delovanju.

Lokalizirane okvare so večinoma prehodne in popravljive. Pri okvari proksimalnih ledvičnih kanalčkov se lahko kažejo kot zvečana aminoacidurija, glikozurija ali še pridružena fosfaturija, bikarboanturija in kaliurija, elementi Fanconijevega sindroma. Toksični učinki, ki prizadenejo distalne ledvične kanalčke, večinoma povzročajo subklinične nenormalnosti v acidifikaciji seča ali subklinične motnje v koncentracijski sposobnosti. Redkeje se lahko pojavi renalni diabetes insipidus. Če ne pride do reparacije okvarjenih ledvičnih kanalčkov, lahko z raznimi testi ugotovimo kronično, nepopravljivo spremembo, ki je pogosto subklinična in ni veliko tveganje za napredujočo tubulointersticijsko okvaro. Drugače je pri generalizirani okvari enega segmenta ledvičnih kanalčkov, npr. proksimalnega dela, ali več segmentov, kjer so posledice motenega delovanja lahko klinično pomembne in včasih nepopravljive. Pri otrocih so takšne okvare še posebno pomembne, saj lahko povzročijo zastoj rasti, poliurijo s polidipsijo, refraktarni rahitis, nastanek ponavljajočih se sečnih kamnov, nastanek nefroklacinoze ali pojav arterijske hipertenzije (25).

Okvara ledvičnih kanalčkov navadno nastane pri tistih otrocih z rakom, pri katerih je potrebno zdravljenje s citostatiki, še posebno ob neugodni kombinaciji, npr. sočasne uporabe ifosfamida in cisplatina, morda še metotreksata pri solidnih tumorjih. Bolje so poznani akutni učinki omenjenih citostatikov, npr. nastanek prehodnega Fanconijevega sindroma po zdravljenju z ifosfamidom ali hipermagneziurija s hipomagnezemijo po zdravljenju s cisplatinom (9, 11, 18, 26, 27).

Podobno kot smo to že ugotovili za delovanje ledvičnih telesc, je pomen poznih učinkov na ledvične kanalčke po zdravljenju otroškega raka malo poznan. V literaturi zaenkrat ni mogoče najti objavljenih rezultatov 10 in

večletnega vrednotenja delovanja ledvičnih kanalčkov pri preživelih bolnikih, ki so jih zdravili zaradi raka v otroštvu. Rezultate redkih doslej objavljenih raziskav pa je težko vrednotiti, saj se raziskave med seboj zelo razlikujejo. Razlikujejo se v času ugotavljanja poznih sprememb (nekaj mesecev do več kot 5 let po zaključenem zdravljenju raka), v ugotovljenih dejavnikih tveganja za njihov nastanek, kot tudi v pogostosti in pomembnosti ugotovljenih tubulnih nenormalnosti (10–12, 15–17, 19, 27–29).

V raziskavi švicarske pediatrične onkološke skupine so od 500 otrok, ki so jih vključili v raziskavo o poznih učinkih zdravljenja raka v otroštvu, pri 46 bolnikih, ki so preživeli zdravljenje solidnega tumorja, vrednotili pozne učinke zdravljenja s cisplatinom samim ali v kombinaciji z drugimi citostatiki (17 bolnikov, povprečni odmerek cisplatina  $400 \text{ mg/m}^2$ ) v primerjavi z drugimi citostatiki (19 bolnikov) in kontrolno skupino (20 otrok z neonkološko diagnozo) na delovanje ledvic več kot tri leta po zaključenem zdravljenju (12). S testi za ocenjevanje glomerularne filtracije so ugotovili pomenljivo višje koncentracije serumskega kreatinina ( $79 \text{ } \mu\text{mol/l}$  proti  $68$  oziroma  $71$ ) ter zmanjšan količnik izračunane glomerularne filtracije iz enačbe višina/kreatinin ( $100 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  proti  $107$  oziroma  $112$ ). Testi, s katerimi so posredno (serumske koncentracije kalcija, fosfata in magnezija) ali neposredno (glikozurija, fosfaturija, hipermagneziurija) ocenjevali delovanje ledvičnih kanalčkov, niso pokazali nikakršnih razlik med skupinami. V skupini otrok, ki so prejeli cisplatin, so ugotovili pomenljivo nižjo serumsko koncentracijo magnezija, ki je bila klinično nepomembna ( $0,80 \text{ mmol/l}$  proti  $0,84$ , oziroma  $0,83$ ).

V drugi raziskavi so pri 24 otrocih, ki so preživeli zdravljenje osteosarkoma, ocenjevali učinke zdravljenja z ifosfamidom in cisplatinom na ledvično delovanje 3–36 mesecev po zaključenem zdravljenju. Testi za oceno delovanja proksimalnih ledvičnih kanalčkov so pokazali normalno frakcionirano izločanje (FE) glukoze (povprečno  $0,10\%$ ), zvečano FE urata pri 18 bolnikih ( $15,7\%$ ), normalno maksimalno tubulno reabsorpcijo fosfata (TMP/GFR,  $1,15 \text{ mmol/l}$ ) ter normalne parametre delovanja distalnih ledvičnih kanalčkov. Zaključili so, da agresivno in sicer učinkovito zdravljenje osteosarkoma v otroški dobi ne povzroči pomembnih posledic v delovanju ledvic, vsaj ne nekaj let po zaključenem zdravljenju. Za pravo vrednotenje poznih posledic pa so priporočili dolgoročneje spremljanje (11).

Skinner in sod. (15) so proučevali dejavnike tveganja za nastanek poznih posledic v delovanju ledvic po zdravljenju z ifosfamidom. Pri 23 otrocih, ki so jih zaradi različnih solidnih tumorjev zdravili z ifosfamidom (povprečni odmerek  $100,8 \text{ g/m}^2$ ), so 1–28 mesecev po končanem zdravljenju našli zmanjšano glomerularno filtracijo ( $61\text{--}85 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) pri  $45\%$  bolnikov. Pri 22 bolnikih so izmerili zvečano FE glukoze, pri  $32\%$  zvečano FE fosfata in pri  $41\%$  zmanjšane vrednosti TMP/GFR ( $0,23\text{--}0,79 \text{ mmol/l}$ ). Pri  $43\%$

otrok so ugotovili hipofosfatemijo. Deset od 11 testiranih otrok je imelo zvečano aminoacidurijo brez merljivih nenormalnosti v plazmi. Ugotovili so tudi motnje v delovanju distalnih ledvičnih kanalčkov, saj je imelo normalen pH jutranjega urina ( $\leq 5,4$ ) le 19 % otrok in normalno koncentracijsko sposobnost 68 % (osmolalnost jutranjega seča  $\geq 600$  mOsmol/kg H<sub>2</sub>O) preiskovancev. Pri 6 otrocih so opisane hude tubulne okvare vztrajale ves čas 2-letnega opazovalnega obdobja. Pet od teh otrok je imelo znake hiposfate-mičnega rahitisa, pri 5 so ugotovili proksimalno tubulno acidozo, 4 pa so imeli izraženi obe motnji. Pri enem od teh otrok se je pojavil tudi hud renalni diabetes insipidus. Med dejavnike tveganja za opisane resne posledice v ledvičnem delovanju, predvsem v delovanju proksimalnih ledvičnih kanalčkov, so z analizo rezultatov uvrstili celokupni odmerek uporabljenega ifosfamida (pomenljivo več zapletov pri odmerkih, večjih od 100 g/m<sup>2</sup>), poprejšjo nefrektomijo in dodatno zdravljenje s cisplatinom.

V naši raziskavi smo poleg že naštetih parametrov za ocenjevanje delovanja ledvičnih kanalčkov uporabili tudi druge znane kazalce okvare proksimalnih ledvičnih kanalčkov, kot so izločanje  $\alpha$ -1-mikroglobulina/kreatinin,  $\beta$ -2-mikroglobulina in N-acetil-beta-glukozaminidaze/kreatinin (NAG). Alfa-1-mikroglobulin je glikoprotein plazme (23–31 kD), ki se v ledvičnih kanalčkih filtrira in se v normalnih pogojih v veliki meri reabsorbira v proksimalnih ledvičnih kanalčkih. Okvara tubulnih celic povzroči večje izločanje te beljakovine v seču. Enako pomemben označevalec okvare celic proksimalnih ledvičnih kanalčkov je tudi  $\beta$ -2-mikroglobulin. Problem je njegova neobstojnost v kislem seču in zato njegovo določanje zahteva skrbno pripravo bolnika in tudi obdelavo seča pred določitvijo. NAG je lizosomski encim v seču, ki se normalno izloča v zelo majhnih količinah kot del normalne ekso-citoze v celicah proksimalnih ledvičnih kanalčkov. Njegovo izločanje se pomembno zveča pri okvari celic tega dela nefrona, najpogosteje zaradi nefrotoksičnih učinkov raznih učinkovin, tudi citostatikov.

V naši raziskavi smo ugotovili statistično pomenljivo okvaro proksimalnega tubula, ki se je kazala kot značilno zvečano izločanje NAG/kreatinin v skupini, ki je imela trotirno zdravljenje zaradi raka (9,5  $\mu$ kat/mol, 6,85–12,2 pri 95-odstotnem intervalu zaupanja,  $p = 0,001$ ). Ta parameter se je izkazal kot najbolj senzitiven kazalec okvare proksimalnega tubula. Z določanjem izločanja  $\beta$ -2 mikroglobulina in  $\alpha$ -1mikroglobulina nismo našli nobenih značilnih razlik. Statistično pomenljivo razliko v izločanju  $\alpha$ -1 mikroglobulina smo ugotovili v analizi, ki je zajela vplive časa, ki je minil od datuma diagnoze, na parametre ledvične okvare. Izločanje  $\alpha$ -1-mikroglobulina je bilo statistično pomembno večje v skupini, kjer je od diagnoze minilo več kot 30 let (1,07 mg/mmol, 0,58–1,56 pri 95-odstotnem intervalu zaupanja;  $p = 0,017$ ). Pomena tega izsledka nismo mogli v celoti pojasniti. Poznano

je, da se izločanje  $\alpha$ -1-mikroglobulina s staranjem ne veča in je večje izločanje verjetno odsev drugih, od staranja neodvisnih dejavnikov.

Frakcionirana ekskrecija (FE) posameznih elektrolitov je bila za večino izbranih elektrolitov v mejah pričakovanega. Značilno razliko med tremi terapevtskimi skupinami smo ugotovili za FE  $Mg^{2+}$ . Največje vrednosti smo ugotovili v skupini s tretirnimi zdravljenjem (3,92 %, 2,71–5,14,  $p = 0,048$ ). Ta izsedelek dopušča razlago, da med zdravljenjem raka v otroštvu ne nastanejo zgolj merljive nenormalnosti v delovanju proksimalnih ali distalnih ledvičnih kanalčkov, temveč tudi nenormalnosti v področju Henleyeve zanke. Le 15–25 % filtriranega  $Mg^{2+}$  se namreč reabsorbira v proksimalnih ledvičnih kanalčkih. Večji del se reabsorbira v zadebeljenem delu Henleyeve zanke. Motnje v resorpciji  $Mg^{2+}$  nismo mogli pojasniti s hiperkalcemijo, ki sicer zavira tubularno reabsorpcijo  $Mg^{2+}$ , saj so imeli bolniki normalno povprečno serumsko koncentracijo  $Ca^{2+}$  ( $2,44 \pm 0,11$  mmol/l). Izločili smo lahko tudi vpliv hipofosfatemije in presnovne acidoze, ki ju naši bolniki prav tako niso imeli. Nismo pa mogli v celoti izključiti diskretne okvare distalnega ledvičnih kanalčkov.

V raziskavi smo torej potrdili, da lahko še 30 let in več po zaključenem zdravljenju ugotovimo subklinične motnje v delovanju proksimalnih ledvičnih kanalčkov in tudi distalnejših delov nefrona. Kako pomembna je ta nenormalnost, še posebno v kombinaciji z zmanjšano glomerulno filtracijo ali proteinurijo s hipertenzijo ali brez nje, bi lahko pokazalo le dolgotrajno, longitudinalno spremljanje.

## **Pomen krvnega tlaka in proteinurije**

Pomen zvišanega krvnega tlaka in proteinurije, ki se pojavita po zaključenem zdravljenju raka v otroštvu, sta še manj proučena kot motnje v ledvičnem delovanju. Pojav arterijske hipertenzije so opisali pri otrocih z možganskimi tumorji, kjer je bilo potrebno tudi obsevanje glave (30, 31), ali z Wilmsovim tumorjem, kjer je bilo poleg kirurške nefrektomije potrebno tudi obsevanje (32–34). Pri bolnikih z možganskimi tumorji je bila incidenca hipertenzije še večja, če so bili sočasno zdravljeni s cisplatinom (30). Nefrektomija sama pri bolnikih z nefroblastomom po mnenju nekaterih ne pomeni večjega tveganja za nastanek arterijske hipertenzije ter hiperfiltracijske ledvične okvare (33).

## *Posledice kronične radiacijske nefropatije*

Neposredno ali posredno obsevanje ene ledvice ali obeh ledvic pri zdravljenju bolnikov z različnimi oblikami raka s prekoračenim varnim obsevalnim odmerkom (do 20 Gy, porazdeljenega skozi več tednov, ki ne zajema več kot 50 % ledvičnega parenhima) ter nastankom kronične radiacijske nefro-

patije je že dolgo znan vzrok proteinurije, sekundarne arterijske hipertenzije (renoparenhimske zaradi nepopravljiv okvar ledvičnega tkiva ali renovaskularne zaradi stenoze ledvične arterije, slednje predvsem pri otrocih) in pogosto tudi kronične ledvične bolezni, ki lahko pripelje celo do končne ledvične odpovedi (34–36). Do radiacijske okvare z nastankom trombotične mikroangiopatije lahko pride tudi po uporabi analoga somatostatina, dota-D-phe(1)-tyr(3)-okreotida (DOTATOC), stabilno označenega z beta-sevajočim radioizotopom itrijem 90, za radionuklidno zdravljenje bolnikov z napredovalimi nevroendokrinimi tumorji (37).

Klinično zaznavne spremembe pri radiacijski nefropatiji se pojavijo najpogosteje 6–18 mesecev po zaključenem obsevanju. Arterijska hipertenzija večinoma ni posledica večje aktivnosti renin-angotenzin-aldosteronskega sistema (RAAS). Hiperreninemično hipertenzijo lahko potrdimo le pri stenozi ledvične arterije ali redko nastali maligni arterijski hipertenziji. Proteinurija ne presega nefrotičnega praga (34, 35). Čeprav ni trdnih dokazov o prednosti posameznih skupin antihipertenzivnih zdravil, se pogosto uporabljajo zdravila iz skupine zaviralcev angiotenzinske konvertaze ali blokatorjev AII receptorjev (38).

#### *Posledice na ledvicah po zdravljenju nefroblastoma (Wilmsovega tumorja)*

Nenormalnosti v ledvičnem delovanju so po zdravljenju nefroblastoma posledica kirurške odstranitve ene ledvice, pri obojestranskih tumorjih lahko tudi dela druge ledvice, obsevanja preostale ledvice, kemoterapije ali kombinacije vseh naštetih načinov zdravljenja (24, 38–41). Posledica obsevanja je nastanek arterijske hipertenzije bodisi v sklopu radiacijske nefropatije oziroma kot renalna arterijska hipertenzija z nastankom benigne hipertenzivne nefroskleroze ali kot posledica stenoze ledvične arterije. Maligna arterijska hipertenzija je redka (33, 34).

Incidenca poznejše hipertenzije po zdravljenju nefroblastoma ni znana. Kantor in sod. niso ugotovili pomembno večje incidence zvišanega krvnega tlaka pri 116 bolnikih z nefroblastomom v primerjavi z enako staro ameriško populacijo (42). Dremljeva je v svoji raziskavi poznih posledic na ledvicah po zdravljenju nefroblastoma v otroštvu povprečno 18,5 let po zaključenem zdravljenju našla zvečane vrednosti sistoličnega krvnega tlaka, večje od 140 mm Hg pri 13 % (3/27 preiskovancev), vrednosti diastoličnega krvnega tlaka, večje od 95 mm Hg, pri 13 % in mejne vrednosti pri 22,7 % (24).

Tudi v naši raziskavi je bil sistolični krvni tlak višji od 140 mm Hg pri polovici od 17 bolnikov z nefroblastomom. Pri teh bolnikih je bila večja tudi proteinurija (20).

V svoji raziskavi pa smo ugotovili še nekaj zanimivih nenormalnosti, ki zadevajo proteinurijo in zvišani krvni tlak po zdravljenju raka v otroštvu, ki bi zaslužile nadaljnje spremljanje in proučevanje.

Zanimalo nas je, ali lahko ugotovimo kakšne nenormalnosti pri bolnikih z zvečanim krvnim tlakom v primerjavi z normotenzivimi. Izbrali smo bolnike s sistoličnim krvnim tlakom (SKT), večjim od 140 mm Hg (VSKT), in jih primerjali s tistimi, ki so imeli SKT normalen (NSKT). Analiza variance je pokazala pomenljivo razlikovanje v proteinuriji (NSKT 0,20 g/dan, VSKT 0,25 g/dan,  $p = 0,006$ ). Višji krvni tlak je bil pričakovano povezan z večjim časovnim intervalom med datumom diagnoze in datumom pregleda v času sedanje raziskave (NSKT 21,2 let, VSKT 26,5 let,  $p = 0,018$ ). Našli smo tudi razlike v delovanju proksimalnega tubula. Pri VSKT je bilo pomenljivo značilno večje izločanje NAG/kreatinin ( $8,5 \mu\text{kat/mol}$ ) v primerjavi z NSKT ( $5,2 \mu\text{kat/mol}$ ),  $p = 0,018$ . Pri VSKT je bilo pomenljivo značilno zvečana FE  $\text{Na}^+$  ( $0,97 : 0,71 \%$ ;  $p = 0,037$ ) ter zmanjšana maksimalna tubularna reabsorpcija fosfata ( $0,79 : 0,97 \text{ mmol/l}$ ;  $p = 0,007$ ). Oba izsledka potrjujeta povezanost med nenormalnostmi v integriteti delovanja proksimalnega tubula ter krvnim tlakom.

Proteinurijo, enako ali večjo kot 0,3 g/dan, smo ugotovili pri 33 % bolnikov. Največjo proteinurijo smo ugotovili pri bolnikih, zdravljenih zaradi Wilmsovega tumorja. Statistično pomenljivost smo ugotovili tudi med velikostjo proteinurije in načinom zdravljenja rakave bolezni. Največjo proteinurijo so imeli tisti bolniki, ki so zaradi raka potrebovali kombinirano trojno zdravljenje: kirurško, obsevanje in kemoterapijo (60 % bolnikov z Wilmsovim tumorjem je prejelo trojno zdravljenje). Bolniki z večjo proteinurijo so imeli višje vrednosti kreatinskega očistka; 64 % bolnikov s proteinurijo, enako ali večjo kot 0,3 g/dan, je imelo vrednost kreatinskega očistka v območju hiperfiltracije ( $> 120 \text{ ml/min}$ ). Razlika statistično ni bila pomenljiva. Nismo mogli potrditi značilne povezanosti med višino krvnega tlaka, izmerjenega v sedečem in stoječem položaju, ter velikostjo proteinurije. Le 25 % bolnikov s proteinurijo, enako ali večjo kot 0,3 g/dan, je imelo SKT enak ali večji kot 140 mm Hg.

## ZAKLJUČEK

Uspešno zdravljenje raka v otroški dobi je v zadnjih dveh desetletjih prineslo povsem nove izzive, ki so povezani s poznimi posledicami zdravljenja na raznih organih. Pozne posledice na ledvicah so še vedno premalo poznane. Po pregledu literature, ki obravnava to problematiko, je težko presoditi, kako pomembne so v resnici pozne posledice na ledvicah, saj rezultatov pravih dolgoročnih pomembnih raziskav v njej ni. Čeprav tudi v naši raziskavi večjih nenormalnosti v ledvičnem delovanju po zdravljenju raka v

otročtvu nismo ugotovili, pa na videz blagih izsledkov ne gre podcenjevati. Delež bolnikov z zvišanim krvnim tlakom in mejno kot tudi patološko proteinurijo je bil pomembno večji, kot je v zdravi populaciji te starosti. Ker gre za mlade ljudi, je treba ugotovljene nenormalnosti jemati zelo resno. Sam ocenjujem, da gre za populacijo, ki ima zvečano tveganje za poznejše ledvične in najverjetneje tudi srčnožilne zaplete. Prepričan sem, da bi bilo pri tej populaciji potrebno dolgoročno sistematično spremljanje gibanja krvnega tlaka ter posledic na tarčnih organih, gibanja proteinurije, vrednote-nje glomerularne filtracije ter spremljanje nekaterih parametrov delovanja ledvičnih tubulov.

## LITERATURA

1. Smith M, Hare ML. An overview of progress in childhood cancer survival. *J Ped Oncol Nurs* 2004; 21: 160–4.
2. Jereb B. Pozne posledice zdravljenja raka v otroštvu. Po ozdravitvi, omogočati kakovostno življenje. *Viva* 2005.
3. Schwartz CL. Long term survivors of childhood cancer: the late effects of therapy. *Oncologist* 1999; 4: 45–54.
4. Jemal A, Thomas A, Murray T, Thun M. Cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2002; 52: 23–47.
5. Zuccolo L, Dama E, Maule MM, Pastore G, Merletti F, Magnani C. Updating long-term childhood cancer survival trend with period and mixed analysis: good news from population-based estimates in Italy. *Eur J Cancer* 2006; 42: 1135–42.
6. Bleyer WA. The impact of childhood cancer on the United States and the world. *CA Cancer J Clin* 1990; 40: 355–67.
7. Schacht RG, Feiner HD, Gallo GR, Lieberman A, Baldwin DS. Nephrotoxicity of nitrosoureas. *Cancer* 1981; 48: 1328–34.
8. Cvitkovic E. Cumulative toxicities from cisplatin therapy and current cytoprotective measures. *Cancer Treat Rev* 1998; 24: 265–81.
9. Hutchison FN, Perez EA, Gandara DR, Lawrence HJ, Kaysen GA. Renal salt wasting in patients treated with cisplatin. *Ann Intern Med* 1988; 108: 21–5.
10. Arndt C, Morgenstern B, Wilson D, Liedtke R, Miser J. Renal function in children and adolescents following 72 g/m<sup>2</sup> of ifosfamide. *Cancer Chemother Pharmacol* 1994; 34: 431–3.
11. Arndt C, Morgenstern B, Hawkins D, Wilson D, Liedtke R, Miser J. Renal function following combination chemotherapy with ifosfamide and cisplatin in patients with osteogenic sarcoma. *Med Pediatr Oncol* 1999; 32: 93–6.
12. von der Weid NX, Erni BM, Mamie C, Wagner HP, Bianchetti MG. Cisplatin therapy in childhood: renal follow up 3 years or more after treatment. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 1441–4.
13. Meyer WH, Pratt CB, Poquette CA, Rao BN, Parham DM, Marina NM, et al. Carboplatin/ifosfamide window therapy for osteosarcoma: results of the St Jude Children's Research Hospital OS-91 trial. *J Clin Oncol* 2001; 19: 171–82.
14. Prasad VK, Lewis IJ, Aparicio SR, Heney D, Hale JP, Bailey CC, et al. Progressive glomerular toxicity of ifosfamide in children. *Med Pediatr Oncol* 1996; 27: 149–55.



15. Skinner R, Pearson AD, English MW, Price L, Wyllie RA, Coulthard MG, et al. Risk factors for ifosfamide nephrotoxicity in children. *Lancet* 1996; 348: 578–80.
16. Loebstein R, Koren G. Ifosfamide-induced nephrotoxicity in children: critical review of predictive risk factors. *Pediatrics* 1998; 101.6: e8.
17. Skinner R, Cotterill SJ, Stevens MC. Risk factors for nephrotoxicity after ifosfamide treatment in children: a UKCCSG late effects group study. United Kingdom children's cancer study group. *Br J Cancer* 2000; 82: 1636–45.
18. Noguera PCK, Hadj-Aïssa A, Schell M, Dubourg L, Brunat-Mentighy M, Cochat P. Long term nephrotoxicity of cisplatin, ifosfamide, and methotrexate in osteosarcoma. *Pediatr Nephrol* 1998; 12: 572–5.
19. Bardi E, Olah AV, Bartyk K, Endreffy E, Endreffy E, Jenei C, Kappelmayer J, et al. Late effects on renal glomerular and tubular function in childhood cancer survivors. *Pediatr Blood Cancer* 2004; 43: 668–73.
20. Kveder R. Zaključno poročilo o rezultatih raziskovalnega projekta L-4501-0312-02/3.04. Kasne posledice na ledvicah po zdravljenju raka pri otrocih. ARRS, december 2005.
21. Laterza OF, Price CP, Scott MG. Cystatin C: an improved estimator of glomerular filtration rate? *Clin Chem* 2002; 48: 699–707.
22. Rule AD, Bergstralh EJ, Bergert J, Larson TS. Glomerular filtration rate estimated by cystatin C among different clinical presentations. *Kidney Int* 2006; 69: 399–405.
23. Perkins BA, Nelson RG, Ostrander BEP, Blouch KL, Krolewski AS, Myers BD, et al. Detection of renal function decline in patients with diabetes and normal or elevated GFR by serial measurements of serum cystatin C concentration: results of a 4-year follow-up study. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 1404–12.
24. Dremelj M. Pozne posledice na ledvicah po zdravljenju nefroblastoma v otroštvu (analiza poznih posledic zdravljenja raka pri otrocih). Magistrsko delo. Univerza v Ljubljana, Medicinska fakulteta. Ljubljana 2000.
25. Bagga A, Bajpai A, Menon S. Approach to renal tubular disorders. *Indian J Pediatr* 2005; 72: 771–6.
26. Ariceta G, Soriano JR, Vallo A, Navajas A. Acute and chronic effects of cisplatin therapy on renal magnesium homeostasis. *Med Pediatr Oncol* 1997; 28: 35–40.
27. Marina NM, Poquette CA, Cain AM, Jones D, Pratt CB, Meyer WH. Comparative renal tubular toxicity of chemotherapy regimens including ifosfamide in patients with newly diagnosed sarcomas. *J Pediatr Hematol Oncol* 2000; 22: 112–8.
28. Suarez A, McDowell H, Niaudet P, Comoy E, Flamant F. Long-term follow-up of ifosfamide renal toxicity in children treated for malignant mesenchymal tumors: an international society of pediatric oncology report. *J Clin Oncol* 1991; 2177–82.
29. Skinner R. Chronic ifosfamide nephrotoxicity in children. *Med Pediatr Oncol* 2003; 41: 190–7.
30. Pietila S, Houhala AM, Lenko HL, Harmoinen AP, Turjanmaa V, Makiperna M. Renal impairment and hypertension in brain tumor patients treated in childhood are mainly associated with cisplatin treatment. *Pediatr Blood Cancer* 2005; 44: 363–9.
31. Heikens J, Ubbink MV, van der Pal HP, Bakker PJ, Fliers E, Smilde TJ, et al. Long term survivors of childhood brain cancer have an increased risk for cardiovascular disease. *Cancer* 2000; 88: 2116–21.
32. Bhisitkul DM, Morgan ER, Vozar MA, Langman CB. Renal functional reserve in long-term survivors of unilateral Wilms tumor. *J Pediatr* 1991; 118: 698–702.
33. Green DM, Donckerwolcke R, Evans AE, D'Angio GJ. Late effects of treatment for Wilms' tumor. *Hematol Oncol Clin North Am* 1995; 9: 1317–27.

34. Cassady JR: Clinical radiation nephropathy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31: 1249–56.
35. Cohen EP, Robbins MEC. Radiation nephropathy. *Semin Nephrol* 2003; 23: 486–99.
36. Irwin C, Fyles A, Wong CS, Cheung CM, Zhu Y. Late renal function following whole abdominal irradiation. *Radiother Oncol* 1996; 38: 257–61.
37. Moll S, Nickeleit V, Mueller-Brand J, Brunner FP, Maecke HR, Mihatsch MJ. A new cause of renal thrombotic microangiopathy: yttrium 90-DOTATOC internal radiotherapy. *Am J Kidney Dis* 2001; 37: 847–51.
38. Moulder JE, Fish BL, Cohen EP. Radiation nephropathy is treatable with an angiotensin converting enzyme inhibitor or an angiotensin II type-1 (AT1) receptor antagonist. *Radiother Oncol* 1998; 46: 307–15.
39. Ritchey ML, Green DM, Thomas PR, Smith GR, Haase G, Shochat S, et al. Renal failure in Wilms' tumor patients: a report from the National Wilms' Tumor Study Group. *Med Pediatr Oncol* 1996; 26: 75–80.
40. Smith GR, Thomas PR, Ritchey M, Norkool P. Long-term renal function in patients with irradiated bilateral Wilms' tumor. National Wilms' tumor study group. *Am J Clin Oncol* 1998; 21: 58–63.
41. Bailey S, Roberts A, Brock C, Price L, Craft AW, Kilkarni R, et al. Nephrotoxicity in survivors of Wilms' tumours in the North of England. *Br J Cancer* 2002; 87: 1092–8.
42. Kantor AF, Li FP, Janov AJ, Tarbell NJ, Sallan SE. Hypertension in long-term survivors of childhood renal cancers. *J Clin Oncol* 1989; 7: 912–5.

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

Marta Macedoni–Lukšič

## UVOD

Možganski tumorji so druga najpogostejša maligna bolezen pri otrocih, takoj za levkemijo. V zadnjih 30 letih se je preživetje otrok, ki so zboleli za to boleznijo, postopno izboljševalo. Ob tem ko je čedalje več otrok preživel, pa je postajalo čedalje bolj jasno, da je med njimi veliko takih, ki so imeli posledice po bolezni in/ali zdravljenju. Skrb kliničnih zdravnikov je tako postala poleg preživetja tudi kakovost življenja pozdravljenih otrok. Problem za klinike in raziskovalce so postale predvsem okvare, ki jih ni bilo takoj videti, temveč šele po več mesecih ali letih – t.i. pozne posledice.

Številne tuje študije so se v preteklih letih ukvarjale predvsem s povezavo poznih nevropsiholoških posledic in obsevanja. Sprva so s pomočjo retrospektivnih, pozneje pa prospektivnih študij pokazali, da so imeli otroci z akutno levkemijo, ki so imeli obsevane možgane, pozneje pomembno slabše rezultate na inteligenčnih testih v primerjavi s tistimi, ki obsevanja niso imeli. Pogosteje so imeli tudi motnje koncentracije in pozornosti ter s tem povezane učne težave. Pozneje so v okviru študij preživelih otrok po zdravljenju možganskega tumorja ugotovili, da večji odmerek obsevanja ni povezan le z učnimi težavami, temveč v pomembnem deležu tudi z umskim zaostankom (20–50 %). Dejavniki tveganja naj bi bili poleg obsevanja predvsem nizka starost otroka ob zdravljenju (manj kot 3–7 let), nad tentorijem ležeči tumor ter kemoterapija. Pozna posledica obsevanja je lahko tudi nekroza možganov, huda, a na srečo ne pogosta okvara (1–5%), ki pa se lahko zamenja s ponovno rastjo tumorja.

Poleg nevropsihološke okvare lahko prispevajo k prizadetosti otroka, ki je preživel možganski tumor, tudi epilepsija, motorična in senzorična okvara, pri slednji predvsem motnje vida in sluha. Epilepsija, motorična okvara in motnja vida so največkrat povezane s samo boleznijo, operacijo ali pooperacijskimi zapleti, dejavnik tveganja za okvaro sluha pa je tudi kemoterapevtik cisplatin.

V okviru projekta *Kasne posledice zdravljenja malignih bolezni pri otrocih*, ki se je začel na Onkološkem inštitutu v Ljubljani v začetku devetdesetih let, je med 1995 in 1998 potekala študija o poznih nevroloških posledicah pri otrocih, ki so bili zdravljeni zaradi možganskega tumorja. Za osnovo ocene smo upoštevali razširjeni model klasifikacije bolezni in njenih posledic Svetovne zdravstvene organizacije, pri katerem poudarek ni več le na ozdravitvi, temveč tudi na posledicah, ki vplivajo na življenje nekdanjega

bolnika. Pozne posledice smo tako opredelili kot okvaro (*impairment*), prizadetost (*disability*) in oviranost (*handicap*).

Namen študije je bil oceniti pogostnost motnje vida, motorične okvare, možganske atrofije, epilepsije in kognitivne okvare ter dejavnike tveganja zanje. Nadalje nas je zanimal vpliv omenjenih okvar na prizadetost in oviranost preživelih oseb.

## OSEBE IN METODA

Od 248 otrok z možganskim tumorjem, prijavljenih v Registru raka za Slovenijo, ki so se v letih 1968–1992 prvič zdravili, jih je bilo v času študije 99 živih, za 4 pa je bil izid neznan. Od 99 živih smo ocenili tiste, ki so bili najmanj 15 let stari in vsaj 3 leta po končanem zdravljenju. Za 6 oseb nismo našli ustrezne zdravstvene dokumentacije, 19 se jih vabilu na pregled in/ali preiskave ni odzvalo, 2 pa sta bila preseljena v drugo državo. Ocenili smo ostalih 61 oseb, 20 žensk in 41 moških, starih od 15–42 let, 5–28 let po zdravljenju (mediana 14). Ob zdravljenju so bili stari 1–16 let. Devet otrok je bilo samo operiranih, 3 so bili samo obsevani, 4 so prejeli radio- in kemoterapijo, 15 jih je imelo poleg operacije radio- in kemoterapijo, 30 pa operacijo in radioterapijo.

Vsi so bili nevrološko pregledani, vsem so napravili računalniškotomografsko (CT) ali magnetnoresonančno (MR) slikanje glave, 47 jih je pregledala tudi okulistka. Motorična okvara je bila ocenjena kot blaga, zmerna in huda. Okvaro vida smo ocenili po naslednjih stopnjah: je ni (ostrina vida > 0.8), blaga (0.5–0.7), srednja (< 0.5) in huda (popolna ali skoraj popolna slepota enega ali obeh oči). Štiriinpetdeset oseb je imelo psihološki pregled (inteligentni test Wechsler Bellevue). Prizadetost smo ocenili s pomočjo 4 kategorij (je ni, blaga, delna, huda) glede na sposobnost vprašanih oseb, v kakšni meri lahko skrbijo zase. Pri tem smo upoštevali sposobnost gibanja, osebne higijene, priprave hrane, uporabe javnega prevoza in osnovne komunikacije – uporaba telefona, pisanje pisma. Za oceno njihove oviranosti smo upoštevali anamnestične podatke o šolski izobrazbi, zaposlitvi in partnerstvu. Rezultate smo multivariatno analizirali z metodo odločitvenih dreves.

## REZULTATI

Oseb z vsaj eno okvaro je bilo 38 (70 %). Okvaro vida je imelo 14 oseb (24%), značilno pa je bil z njo povezan recidiv. Štiriintrideset oseb (56 %) je imelo motorično okvaro, za katero se je kot najpomembnejši dejavnik tveganja v skupini obsevanih pokazal – ženski spol. Generalizirano možgansko atrofijo je imelo 13 oseb (21 %), najplivnejša sta bila hidrocefalus in peri-

operativni zapleti. Z epilepsijo, ki jo je imelo 13 oseb (21 %), je bila značilno povezana supratentorialna lokacija tumorja, s kognitivno okvaro (16–30 %) pa starost ob zdravljenju in recidiv. Prizadetih je bilo 27 oseb (44 %), samo delno in hudo pa 25 %. S prizadetostjo je bila značilno povezana epilepsija, pri tistih, ki je niso imeli, pa motorična okvara in možganska atrofija. Trinajst (21 %) jih je potrebovalo osnovno šolanje s prilagojenim programom. Od 49 oseb, ki so šolanje končale, jih je 15 (31 %) končalo OŠ, 25 (51 %) srednjo ali poklicno šolo in 3 višjo/visoko. S stopnjo šolske izobrazbe je bila značilno povezana kognitivna okvara. Od 49 oseb, ki so bile ob oceni starejše od 20 let, jih je bilo zaposlenih 21 (43 %), v celotni populaciji RS pa v enaki starostni skupini 57 %. Dvanajst oseb je bilo invalidsko upokojenih. Devet (18 %) jih je živelo s svojim partnerjem (RS 67 %), ostali (73 %) s starši, eden sam in trije v posebnem zavodu. Z zaposlenostjo je bila značilno povezana motorična in kognitivna okvara ter epilepsija, s partnerstvom (19 %) pa nobena od okvar.

## ZAKLJUČEK

Pričujoča študija je bila prva v Sloveniji, ki je sistematično obravnavala problem poznih posledic po zdravljenju možganskega tumorja pri otrocih. V mednarodnem merilu je bila prva, ki je problem poznih posledic analizirala v kontekstu razširjenega modela bolezni, t.j. kot okvaro, prizadetost in ovisnost. Prednost študije je bila tudi velik delež odraslih, kar je omogočilo oceno poznih posledic po daljšem obdobju v primerjavi z drugimi študijami na tem področju.

V študiji smo ugotovili, da večina oseb, ki so se v otroštvu zdravili zaradi možganskega tumorja, pozneje ni bila prizadeta ali pa je bila le blago (75 %). Kljub temu je imela skoraj polovica (nedo)končano OŠ, približno toliko je bilo zaposlenih in samo petina od tistih, ki so bili stari 20 let ali več, je živela s svojim partnerjem. Pozne posledice so bile značilno povezane predvsem z dejavniki same bolezni in starostjo ob zdravljenju. Obsevanje ni bilo značilno povezano z nobeno od okvar. Razlog za tak rezultat bi lahko bil med drugim majhen delež oseb, ki so bile samo operirane in relativno groba ocena kognitivne okvare.

## LITERATURA

- Incidenca raka v Sloveniji 1994. V: Poročilo Registra raka št. 36. Ljubljana: Onkološki inštitut, 1997: 36.
- Bloom HJG, Wallace ENK, Henk JM. The treatment and prognosis of medulloblastoma in children: a study of 82 verified cases. *AJR* 1969; 105: 43–62.
- de Boer AG, Verbeek JH, van Dijk FJ. Adult survivors of childhood cancer and unemployment: A metaanalysis. *Cancer*. 2006; 107: 1–11.
- Cohen ME, Duffner PK (eds.). *Brain tumors in children*. Raven Press, New York 1994.

## ALI IZKUŠNJA BOLEZNI IN ZDRAVLJENJA RAKA V OTROŠKI DOBI PUŠČA POSLEDICE NA PSIHIČNEM PODROČJU V ODRASLOSTI?

*Roman Korenjak*

**Izvleček.** Kljub sodobnim načinom zdravljenja bolnikov z rakom in kljub vedno boljši prognozi za preživetje je zboleli za rakom za vsakega otroka in njegovo družino razmeroma huda travma. Skozi leta spremljanja teh bolnikov v njihovi mladosti in/ali odraslosti, prihajamo do spoznanj, da so psihične posledice odvisne od mnogih dejavnikov. V prvi vrsti od oblike rakave bolezni in posledično načina zdravljenja, ki ga konkretna oblika bolezni zahteva. Nadalje je pomembno, v kakšni starostni dobi je človek zbolel. Izkazuje se namreč, da tisti, ki zbolijo v zgodnejšem obdobju, bolj posebijo spremembo svoje telesne podobe, ki je morda nastala po preživetju bolezni, kot pa tisti, ki se z boleznijo spopadejo pozneje v zgodnejši adolescenci, ko so že sicer bolj pozorni na gradnjo svoje telesne sheme. Opazimo tudi, da so spremembe na psihičnem področju doživljanja sebe odvisne tudi od celotne družinske konstelacije in modelov, ki jih starši že sicer vnašajo v medsebojne odnose, predvsem v smislu sprejemanja bolezni in spoprijemanja z njo ter vsakršno obliko izgube, ki jo ta prinaša. Končno pa je zelo pomembna tudi osnovna energetska opremljenost, ki jo vsakdo nosi s seboj že od rojstva, in na kakšen način jo starši sprejemajo in negujejo. V predavanju bom prikazal tudi, na kakšen način bi lahko človeku, ki je prebolel rakavo bolezen, pomagali pri predelavi preteklih in sprotnih konfliktov in bojzani.

## SEZNAM PREDAVATELJEV (abecedno)

Prim. Jožica Anžič, dr. med.  
Služba za onkologijo in hematologijo  
SPS Pediatrična klinika  
Klinični center Ljubljana  
Vrazov trg 1, 1525 Ljubljana

Prim. Majda Benedik-Dolničar, dr. med.  
Služba za onkologijo in hematologijo  
SPS Pediatrična klinika  
Klinični center Ljubljana  
Vrazov trg 1, 1525 Ljubljana

Asist. mag. Martina Bürger-Lazar, univ. dipl.  
psihol.  
Služba za onkologijo in hematologijo  
SPS Pediatrična klinika  
Klinični center Ljubljana  
Vrazov trg 1, 1525 Ljubljana

Doc. dr. Janez Jazbec, dr. med.  
Služba za onkologijo in hematologijo  
SPS Pediatrična klinika  
Klinični center Ljubljana  
Vrazov trg 1, 1525 Ljubljana

Prof. dr. Berta Jereb, dr. med.  
Onkološki inštitut Ljubljana  
Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

Asist. mag. Lidija Kitanovski, dr. med.  
Služba za onkologijo in hematologijo  
SPS Pediatrična klinika  
Klinični center Ljubljana  
Vrazov trg 1, 1525 Ljubljana

Roman Korenjak, spec. klin. psihol.  
Železniški zdravstveni dom  
Celovška cesta 4  
1000 Ljubljana

Doc. dr. Radoslav Kveder, dr. med.  
KO za nefrologijo  
SPS Interna klinika  
Klinični center Ljubljana  
Zaloška cesta 7, 1525 Ljubljana

Asist. dr. Marta Macedoni-Lukšič, dr. med.  
KO za otroško, mladostniško in razvojno  
nevrologijo  
SPS Pediatrična klinika  
Klinični center Ljubljana  
Vrazov trg 1, 1525 Ljubljana

Katja Petruša, »mala vitezinja«  
Topniška 31  
1000 Ljubljana

Asist. Vladan Rajić, dr. med.  
Služba za onkologijo in hematologijo  
SPS Pediatrična klinika  
Klinični center Ljubljana  
Vrazov trg 1, 1525 Ljubljana

Prof. dr. Borut Štabuc, dr. med.  
Klinični center Ljubljana  
KO za gastroenterologijo  
SPS Interna klinika  
Klinični center  
Japljeva ulica 2, 1525 Ljubljana

Asist. dr. Veronika Velenšek-Prestor, dr. med.  
Služba za onkologijo in hematologijo  
SPS Pediatrična klinika  
Klinični center Ljubljana  
Vrazov trg 1, 1525 Ljubljana

Dr. Lorna Zadravec-Zaletel, dr. med.  
Rradioterapevtski oddelek  
Onkološki inštitut Ljubljana  
Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

**XIV. seminar "In memoriam dr. Dušana Reje" so finančno podpri**

ASTRAZENECA LIMITED

BAYER PHARMA, d. o. o.

FUNDACIJA "DOCENT DR. J. CHOLEWA"

KRKA, d. d., Novo mesto

LEK. d. d.

PFIZER INTERNATIONAL CORPORATION

ROCHE

SMART COM, d. o. o.



**NASLOVI ZVEZE IN REGIJSKIH DRUŠTEV  
ZA BOJ PROTI RAKU:**

**ZVEZA SLOVENSКИH DRUŠTEV ZA BOJ PROTI RAKU**  
1000 Ljubljana, Zaloška 2

---

**POSAVSKO DRUŠTVO ZA BOJ PROTI RAKU**  
8250 Brežice, Splošna bolnišnica Brežice, Černelčeva 15

**DRUŠTVO ZA BOJ PROTI RAKU CELJE**  
3000 Celje, Ipavčeva 18

**OBALNO DRUŠTVO ZA BOJ PROTI RAKU KOPER**  
6000 Koper, Jurčičeva 2

**GORENJSKO DRUŠTVO ZA BOJ PROTI RAKU**  
4000 Kranj, Gosposvetska 12

**LJUBLJANSKO DRUŠTVO ZA BOJ PROTI RAKU**  
1000 Ljubljana, Zaloška 2

**DRUŠTVO ZA BOJ PROTI RAKU ŠTAJERSKE-  
MARIBOR**  
2000 Maribor, Ljubljanska 5

**POMURSKO DRUŠTVO ZA BOJ PROTI RAKU**  
**MURSKA SOBOTA**  
9000 Murska Sobota, Ul. arh. Novaka 2

**SEVERNOPRIMORSKO DRUŠTVO ZA BOJ PROTI RAKU**  
5000 Nova Gorica, Kostanjeviška 16 a

**DRUŠTVO ZA BOJ PROTI RAKU NOVO MESTO**  
8000 Novo mesto, Rozmanova ul. 30

**KOROŠKO DRUŠTVO ZA BOJ PROTI RAKU**  
2390 Ravne na Koroškem, Ob Suhi 11

**DRUŠTVO ZA BOJ PROTI RAKU VELENJE**  
3320 Velenje, Vodnikova 1



ZAVIRANJE ANGIOGENEZE

ZAVIRANJE  
PROLIFERACIJE



**Multikinazni zaviralec:  
nov pristop v  
zdravljenju raka,  
ki zavira angiogenezo  
in proliferacijo  
tumorskih celic.**

Zdravilo Nexavar® (sorafenib) je prvo peroralno zdravilo, ki usmerjeno deluje na serin/ treoninske kinaze (RAF) in tirozinske kinaze (VEGFR, PDGFR, KIT, FLT-3, RET) in tako zavira rast tumorskega žilja in tumorskih celic in daje novo upanje zdravnikom in bolnikom v boju proti raku.



Bayer HealthCare  
Bayer Pharma d.o.o.

 **Nexavar®**  
(sorafenib) tablete



\* Bolnice po menopavzi, ki imajo zgodnji invazivni rak dojke s pozitivnimi estrogenskimi receptorji in se ne morejo zdraviti s tamoksifenom zaradi povečanega tveganja za tromboembolizem ali nenormalnosti endometrija.

# Arimidex vodilni zaviralec aromataze

anastrozol

## Kratka informacija o zdravilu Arimidex 1 mg

**Ėestava:** Filmsko obložena tableta vsebuje 1 mg anastrozola.

**Indikacije:** Adjuvantno zdravljenje žensk po menopavzi, ki imajo zgodnji invazivni rak dojke s pozitivnimi estrogenskimi receptorji in se ne morejo zdraviti s tamoksifenom zaradi povečanega tveganja za tromboembolizem ali nenormalnosti endometrija. Zdravljenje napredovalnega raka dojke pri ženskah po menopavzi. UĖinkovitost pri bolnicah z negativnimi estrogenskimi receptorji ni bila dokazana razen pri tistih, ki so imele predhodno pozitiven kliniĖni odgovor na tamoksifen.

**Odmerjanje in naĖin uporabe:** 1 tableta po 1 mg peroralno, enkrat na dan. Pri zgodnjem raku je priporoĖljivo trajanje zdravljenja 5 let.

**Kontraindikacije:** Arimidex je kontraindiciran pri: ženskah pred menopavzo, noseĖnicah in dojeĖih materah, bolnicah s huĖjo ledviĖno odpovedjo (oĖistek kreatinina manj kot 20 ml/min (oziroma 0,33 ml/s)), bolnicah z zmernim do hudim jetrnim obolenjem in bolnicah, ki imajo znano preobĖutljivost za anastrozol ali za katerokoli drugo sestavino zdravila. Zdravila, ki vsebujejo estrogen, ne smete dajati soĖasno z Arimidexom, ker bi se njegovo farmakoloĖsko delovanje izniĖilo. Tamoksifena se ne sme uporabljati skupaj z Arimidexom, ker lahko pride do zmanĖšanja

njegovega delovanja.

**Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** Uporabe Arimidexa ne priporoĖamo pri otrocih, ker njegova varnost in uĖinkovitost pri njih še nista raziskani. Menopavzo je potrebno biokemiĖno doloĖiti pri vseh bolnicah, kjer obstaja dvom o hormonskem statusu. Ni podatkov o varni uporabi Arimidexa pri bolnicah z zmerno ali hudo jetno okvaro ali huĖjo ledviĖno odpovedjo (oĖistek kreatinina manj kakor 20 ml/min (oziroma 0,33 ml/s)). Ni podatkov o uporabi anastrozola z analogji LHRH. Te kombinacije zdravil se ne sme uporabljati zunaj kliniĖnih preskuĖanj. Pri ženskah z zaĖetku zdravljenja, pozneje pa v rednih intervalih. Po potrebi je treba zaĖeti z zdravljenjem ali prepreĖevanjem osteoporoze in to skrbno nadzorovati. Ni verjetno, da bi Arimidex zmanĖšal bolniĖno sposobnost za voĖenje ali upravljanje s stroji. Ker pa so med uporabo Arimidexa poroĖali o sploĖni oslabelosti in zaspanosti, je potrebna previdnost pri voĖnji in upravljanju strojev, dokler simptoma trajata.

**NoseĖnost in dojenje:** Arimidex je med

noseĖnostjo in dojenjem kontraindiciran.

**Neželene uĖinki:** NajpogostejĖi neželene uĖinki so navali vroĖine, suhost vagine in redĖenje las. Osta neželene uĖinki vkljuĖujejo gastrointestinalne motnje (anoreksija, slabost, bruhanje, diareja), astenijo, boleĖine/okorelost v sklepih, zaspanost, glavobol in izpuĖaje. ObĖasna poroĖila navajajo krvavitve iz noĖnice, ki se preteĖno pojavlja pri bolnicah z napredovalim obolenjem raka na dojki prvih tednih po prehodu z dotedanĖega hormonskega zdravljenja na zdravljenje z Arimidexom. Ėe krvavitve traja dlje Ėasa, so potrebne dodatne preiskave. Hiperholesterolemija obĖajno blaga do zmerna. O poviĖanih nivojih gama-GT in alkalne fosfataze so poroĖali le obĖasno. VzroĖna povezanost omenjenih sprememb ni bila ugotovljena.

**Medsebojno delovanje z drugimi zdravili:** Zdravil, ki vsebujejo estrogen, ne smete dajati soĖasno z Arimidexom, ker bi se njegovo farmakoloĖsko delovanje izniĖilo. Tamoksifena se ne sme uporabljati skupaj z Arimidexom, ker lahko pride do zmanĖšanja njegovega delovanja.

**Vrsta ovojnine in vsebina:** Pretisni omoti iz PVC in aluminija, ki vsebujejo 28 tablet v Ŗkatlici.  
**ReĖimo izdaje zdravila:** Rp/Spec  
**Ėeluh pripravne informacije:** september 2006  
Pred predpisovanjem, prosimo, preberite celoten povzetek temeljnih znaĖilnosti zdravila.

Ėadstveno informacije in literatura so na voljo pri:

AstraZeneca UK Limited, PodruĖnica v Sloveniji, VerovĖkova 55, Ljubljana  
www.breastcancersource.com  
www.arimidex.net



## Milijoni kapljic. En biser.

15000 naših znanstvenikov po vsem svetu raziskuje, išče in ustvarja nove učinkovine za nova zdravila. Za zdravila prihodnosti, za zdravila, ki bodo premagala najhujše bolezni. Največje farmacevtsko podjetje smo zato, ker namenjamo največ sredstev za raziskave, ker smo razvili 33 originalnih zdravil iz 18 terapevtskih področij in ker nikoli ne odnehamo upati, da bomo novo zdravilo odkrili prav z naslednjim poskusom.

*Do popolnosti predani skrbi za življenje.*





FUNDACIJA  
DR. J. CHOLEWA

*Za raziskovanje rakastih bolezni  
je treba veliko naporov, sposobnosti in sredstev*



**zvišan krvni tlak**



**merjenje krvnega tlaka**



**zvišana vrednost maščob**



**dietna navodila**



**zgaga**



**bolečine v trebuhu**



**zvečana prostata**



**alergije**



**nespečnost**

# Lek za zdravje

Skrb za zdravje in boljšo kakovost življenja sta del poslanstva, ki ga uresničujemo že 60 let.

Za boljše zdravje skrbimo tudi z zbirko publikacij za bolnike, ki smo jo poimenovali **Lek za zdravje**. V njej so izšle izobraževalne knjižice, ki smo jih pripravili v sodelovanju z vrhunskimi slovenskimi strokovnjaki.

V knjižicah predstavljamo nekatere razširjene bolezni, opozarjamo na preventivne ukrepe in dajemo navodila za ohranjanje zdravja ali izboljšanje bolezni.

**Lekove knjižice lahko dobite pri svojem zdravniku**, vsebine pa so vam dostopne tudi na Lekovi spletni strani [www.lek.si/zdravje/](http://www.lek.si/zdravje/)

Informacije imajo izključno splošno izobraževalne in informativne namene in niso nadomestilo za posvet z zdravnikom ali farmacevtom. Pomembno je, da glede svojega zdravstvenega stanja oziroma bolezni upoštevate navodila svojega zdravnika in drugih zdravstvenih delavcev.





# Moč izkušenj za zdravo prihodnost.

60 let Leka

Ustvarjalnost, prepletena z izkušnjami in ukoreninjena v znanosti, nas že 60 let vodi na poti uspeha. Naša vizija je človek, obdan z zdravjem in blaginjo. Naša moč so naši zaposleni. Naš navdih je okolje, v katerem delujemo. Celovit pristop in prilagodljivost

realnemu sta združila lokalno vpetost in globalno usmerjenost, ki smo jo zaokrožili z vstopom v družino Sandoz. Odgovorni družbi, skrbni do okolja in predani življenju nenehno soustvarjamo boljše prihodnost.



član skupine Sandoz



let razvoja

Lek farmacevtska družba d.d., Verovškova 57, 1526 Ljubljana, Slovenija • [www.lek.si](http://www.lek.si)