

RAK PRI OTROCIH

Janez Jazbec

Povzetek. Rak je pri otrocih redka bolezen. Prav zato in ker so otroci posebej ranljiva populacija, veljajo pri obravnavi otrok z rakom nekatere posebnosti, opisane v prispevku. Poleg epidemoloških značilnosti so predstavljene posebnosti organizacije otroške onkologije na državni ravni. Prikazani so tudi nekateri pereči izzivi otroških onkologov.

UVOD

Rak je v otroškem obdobju redka bolezen. Pri mlajših od 15 let ga je novo odkritega le manj kot 1 % vseh primerov raka letno. Pred letom 1970 je bil rak pri otroku, razen v redkih izjemah, smrtna bolezen. S kombiniranim multidisciplinarnim pristopom k zdravljenju je v sodobnem času pričakovano 5-letno preživetje otroških onkoloških bolnikov doseglo 80 %, pri 70 % bolnikov pa je mogoče govoriti o ozdravitvi. Kljub redkosti in napredku v zdravljenju pa je rak še vedno eden najpogostejših vzrokov smrti pri otrocih (razen v neonatalnem obdobju), saj v razvitem svetu letno umre več otrok zaradi raka kot zaradi cistične fibroze, sladkorne bolezni, astme in prirojnih nepravilnosti skupaj. Načeloma lahko otroci zbolijo za katero koli obliko raka, kot jih poznamo pri odraslih, vendar pa se pogostost posameznih oblik rakov pri otrocih bistveno razlikuje od pogostosti pri odraslih. Karcinomi solidnih organov, ki so najpogostejši pri odraslih, so pri otrocih in mladostnikih redki. Najpogostejša maligna neoplazma otroške dobe je akutna levkemija, sledijo možganski tumorji in limfomi. Pogostost posameznih vrst raka pri otrocih se spreminja tudi glede na starost. Tako imenovani embrionalni tipi tumorjev, kot so na primer nevroblastom, nefroblastom in retinoblastom, se praviloma pojavijo v prvih dveh letih življenja. Akutna limfoblastna levkemija ima svoj vrh med drugim in šestim letom starost, osteogeni sarkom najpogosteje prizadene mladostnike, Hodgkinova bolezen pa je najpogostejša v pozni adolescenci.

RAZŠIRJENOST OTROŠKIH RAKOV V SVETU IN V SLOVENIJI

Incidenca raka v razvitem svetu pri osebah, mlajših od 19 let, je ocenjena na 165/1.000.000. V zadnjih 30 letih je bil v svetu opazen blag porast incidence – s 129/1.000.000 v letu 1975 na 172/1.000.000 v letu 2005, istočasno pa je umrljivost padla z 51 na 27/1.000.000. Po podatkih Registra raka RS je v Sloveniji leta 2008 zbolelo 45 otrok, starih do 15 let (21 dečkov in 24 deklic) in 28 mladostnikov, starih 15–19 let (15 moškega in 13 žen-

skega spola). Tudi v Sloveniji se incidenca v času zmerno večja, umrljivost pa se manjša.

NEVARNOSTNI DEJAVNIKI OTROŠKIH RAKOV

Vzroki za nastanek raka pri otrocih v večini primerov niso znani, domnevajo pa, da gre v osnovi za kombinacijo genetskih vplivov in vplivov okolja. V manj kot 5 % primerov otroških rakov je mogoče prepoznati katerega od znanih genetskih vzrokov, ki so povezani z nastankom otroških tumorjev. Otroci z Downovim sindromom so kar 20-krat bolj ogroženi z akutno levkemijo, ki je pogostejša tudi pri otrocih z neurofibromatozo tipa 1 in 2, otroci z Beckwith-Wiedemannovim sindromom z nefroblastomom, mladostniki s Klinefelterjevim sindromom pa več kot 60-krat bolj z germinativnimi tumorji kot splošna populacija. V redkih primerih je mogoče opaziti, da je primerov otroškega raka več v kaki družini, kar nakazuje možni vpliv dednih dejavnikov. Le v izjemno redkih primerih gre za tako imenovani sindrom Li-Fraumeni, kjer se med ožjimi sorodniki zaradi germinativne mutacije tumorskega supresorskega gena *p53*, pojavljajo različni malignomi (možganski tumorji, karcinom dojke, mehko tkivni sarkomi, akutna levkemija), običajno pred 45. letom starosti. Dejavniki okolja imajo pri otroških rakih verjetno manj jasno vlogo, kot jo imajo pri nastanku raka pri odraslih (npr. kajenje – karcinom pljuč), vendar sta tudi pri otrocih ionizirajoče sevanje in izpostavljenost nekaterim kemikalijam nevarnostna dejavnika. Z dosedanjimi epidemiološkimi raziskavami ni bilo mogoče potrditi povezave med nastankom raka pri otrocih in izpostavljenostjo neionizirajočim sevanjem ali elektromagnetnim poljem nizkih frekvenc, s pesticidi, načinom prehrane in pasivnim kajenjem. Znana je povezava med okužbo z nekaterimi virusi (na primer Epstein-Barrov virus in endemsko pojavljanje Burkittovega limfoma, virus hepatitisa B in jetnocelični karcinom, HIV in Kaposijev sarkom). Skratka, pri večini otrok z novo odkritim rakom ni mogoče najti nobenega vzroka za nastanek bolezni. Citogenetske preiskave sicer lahko, na primer, pri 90 % otrok z akutno levkemijo odkrijejo specifično anomalijo na ravni genov, vendar pa ta nikakor ne pojasni nastanka bolezni.

DIAGNOSTIKA IN ZDRAVLJENJE OTROŠKIH RAKOV

Diagnostični postopek je vsekakor odvisen od kliničnega suma na rakavo bolezen. Ker so v večini primerov potrebni zelo specifični diagnostični postopki, velja načelo, da je treba otroka z utemeljenim sumom na raka napotiti na diagnostiko v specializirano ustanovo. V Sloveniji je že več desetletij utečen sistem obravnave otrok z maligno boleznijo na Kliničnem oddelku za hematologijo in onkologijo Pediatrične klinike, kjer so zaposleni v otroško

hematoonkologijo usmerjeni pediatri, v zdravljenju pa sodelujejo tudi drugi strokovnjaki, predvsem radioterapevti z Onkološkega inštituta Ljubljana, če je treba, pa tudi kirurgi (bodisi iz UKC Ljubljana ali Onkološkega inštituta) ter specialisti s številnih drugih področij (patologi, citologi, radiologi, specialisti nuklearne medicine, fiziatři, biokemiki...). Pomembno je, da imajo vsi izkušnje iz otroške onkologije. Na oddelku zaposleni specialist klinične psihologije poskrbi tudi za psihološko obravnavo otrok in družine. Ker je zdravljenje otrok z rakom navadno dolgotrajno, bolezen mnogim prepreči redno običajno šolanje; njim je namenjena bolnišnična šola.

Načeloma v otroški onkologiji velja, da je zdravljenje najuspešnejše, če poteka v okviru mednarodnih kliničnih raziskav. V ta namen poteka na ravni Evropske unije usklajena akcija, katere cilj je harmonizacija obravnave otroških rakov. Glavno gibalno akcije je Mednarodno združenje otroških onkologov (*Société Internationale d'Oncologie Pédiatrique – SIOP*). Glavna težava tovrstnih raziskav v Evropi je administrativne narave, saj logistične zahteve Direktive 2001/20/ES Evropskega parlamenta in Sveta skorajda ne dopuščajo več akademskih kliničnih raziskav, torej raziskav, ki jih ne naroča farmacevtska industrija. Pobuda Evropskemu parlamentu za spremembe omenjene direktive je v fazi javne razprave. Ena od predlaganih rešitev je, da bi bile akademske klinične raziskave za optimizacijo zdravljenja obravnavane drugače, kot so klinične raziskave novih terapevtskih agensov. S tem v zvezi je pereč tudi problem uporabe številnih zdravil, ki se uporabljajo v otroški onkologiji, vendar niso registrirana za uporabo pri otrocih. Ocenjeno je, da več kot 60 % zdravil, ki se uporabljajo z zdravljenjem otrok z rakom, ni odobrenih za uporabo v otroškem starostnem obdobju oziroma niso registrirana za indikacijo, za katero se pri otrocih uporabljajo. Poskus reševanja tega problema je tudi Uredba (ES) št. 1901/2006 Evropskega parlamenta in sveta z dne 12. decembra 2006, ki uvaja mehanizme, s katerimi bi pospešili proces registracije zdravil, namenjenih rabi pri otrocih.

POZNE POSLEDICE ZDRAVLJENJA RAKA PRI OTROCIH

Ob naraščajočem številu ozdravljenih otrok prihajajo v ospredje tudi pozne posledice zdravljenja raka v otroškem obdobju, ki se lahko pojavijo tudi več desetletij po zaključenem zdravljenju. Odvisno od vrste in načina zdravljenja so lahko prizadeti praktično vsi organski sistemi. Znana je pozna kardiomiopatija, ki je odvisna od kumulativnega odmerka alkilirajočih agensov. Obsvanje osrednjega živčevja, zlasti v zgodnjem otroštvu, ima lahko za posledico zmanjšanje kognitivnih funkcij. Nekateri citostatiki, na primer busulfan, lahko povzročijo nastanek pljučne fibroze. Zastoj v rasti, osteoporoza, nezadostno delovanje žlez z notranjim izločanjem in okvara sluha (cisplatin) so le nekatere od poznih posledic systemskega zdravljenja s citostatiki.

Ne nazadnje je treba omeniti tudi nastanek tako imenovanih novih primarnih rakov, ki so definirani kot tumorji, ki se pojavijo pri osebi, zdravljeni zaradi raka, in so po histopatološki sliki drugačnega tipa, kot je bil primarni. Pri odraslih, ki so bili v otroštvu zdravljeni zaradi raka, so posebej pogoste sekundarne akutne mieloične levkemije, karcinom ščitnice in karcinom dojke ter tumorji osrednjega živčevja. Predvsem pri slednjih je verjetno pomembna vzročna povezava z radioterapijo primarnega tumorja. Zaradi poznih posledic je pomembno, da so osebe, zdravljene zaradi raka v otroštvu, pod dosmrtnim nadzorom specializirane ambulante za pozne posledice.

LITERATURA

1. Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council of 4 April 2001 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medical products for human use. Dosegljivo na: <http://eurlex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2001:121:0034:0044:EN:PDF>
2. Pritchard-Jones K, Lewison G, Camporesi S, Vassal G, Ladenstein R, Benoit Y, et al. The state of research into children with cancer across Europe: New policies for a new decade. *Ecancermedicalsecience* 2011; 5: 210.
3. Regulation (EC) No. 1901/2006 of the European Parliament and of the Council of 12 December 2006 on medicinal products for paediatric use and amending Regulation (EEC) No. 1768/92, Directive 2001/20/EC, Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No. 726/2004 (Text with EEA relevance). Dosegljivo na: <http://eurlex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2006:378:0001:0019:EN:PDF>
4. Tallen G, Dworzak M, Gadner H, Masera G, Schrappe M, Biondi A, et al. Imperative of continual support by the European Community for future advances in paediatric oncology in Europe: Meeting report of the EC-funded science-communication project DIRECT "Overcoming cancer with research". *Memo* 2009; 2: 234–45.